Aus dem Institut für Psychotherapie und medizinische
Psychologie der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Wyss

Minor - Tranquilizer
Nebenwirkungen der Anwendung und deren Problematik

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Medinger
aus Stuttgart-Bad-Cannstatt

Würzburg, den 3.10 1980

1981

Aus dem Institut für Psychotherapie und medizinische
Psychologie der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. D. Wyss

Minor - Tranquilizer
Nebenwirkungen der Anwendung und deren Problematik

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gerhard Medinger
aus Stuttgart-Bad-Cannstatt

Würzburg, den 3.10 1980

Referent: Prof. Dr. med. D. Wyss

Korreferent: Prof. Dr. med. H. Sattes

Dekan: Prof. Dr. med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung:

Dienstag 14.7.1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1	EINLEITUNG	1-3
1.1	Problemlage	
1.2	Angaben zur Höhe des Tranquilizer-verbrauchs in der BRD	3-5
1.3	Welche Präparate dominieren?	6-8
1.4	Problematik der Erfassung von Tranquilizerwirkungen	8-10
1.5	Ziele der vorliegenden Arbeit	10-11
1.6	Mögliche Nebenwirkungen und Kontra-indikationen laut Hersteller und Präparatinformation	12-15
1.7	Wirkungsgleichheit und Wirkungs-unterschiede	16-17
1.8	Eigene Untersuchung	18-22
2	ERGEBNISSE	
2.1	Thrombophlebitis nach i.v. Gabe von Benzodiazepinen	24-25
2.2	Allergische Reaktionen nach Benzo-diazepinapplikation	25-26
2.3	Atemdepressive Wirkung	26-29
2.4	Blutdrucksenkende Wirkung	30
2.5	Beeinflußung des Schlafes durch Benzodiazepinderivate	31-37
2.6	Wirkungen auf Gedächnis und Lernfähigkeit	37-38
2.7	Paradoxe Wirkung und aggressives Ver-halten nach Tranquilizereinnahme	38-41
2.8	Anticholinerge Wirkung der Benzo-diazepinderivate	41-43
2.9	Libidobeeinflußung durch Minor-Tranquilizer	43-44
2.10	Teratogene Wirkung	44-45
2.11	Leukopenie nach Benzodiazepin-derivaten	46
2.12	Abusus, Gewöhnung, Abhängigkeit, Entzugserscheinungen	47-55

3	DISKUSSIONEN DER ERGEBNISSE	56-66
4	ALTERNATIVEN ZUR TRANQUILIZERTHERAPIE	66-68
5	ZUSAMMENFASSUNG	69-71
6	DANKSAGUNG	72
7	Anhang	71-116
	7.1 Übersichtüber Nebnwirkungen laut Herstellerangaben	71-72
	7.2 Besprechungsprogramm für Ärzte-besucher	73-81
	7.2 Briefwechsel mit der Fa. Hoffmann La-Roche bzgl. unterschiedlicher Warnhinweise in englisch - und deutschsprachigen Werbeanzeigen	82-88
	7.3 Werbeanzeigen aus medizinischen Fachzeitschriften	89-104
	7.4 Briefwechsel mit den Herstellerfirmen bzgl. Nebenwirkungen	105-114
	7.5. Fragebogen der eigenen Arbeit, Begleitschreiben	115-116
8	LITERATUR	
	8.1 Numerische Reihenfolge	
	8.2 Alphabetische Reihenfolge	

EINLEITUNG

1.1 Problemlage

Die Zahl der Patienten, die den Arzt wegen psychogen ausgelöster oder psychisch mitgeprägter Gesundheitsstörungen aufsuchen hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Nach Schätzungen maßgeblicher Autoren beträgt der Anteil dieser Patienten am Klientel einer Allgemeinpraxis zwischen 20 und 50 %. (120-122)

Gleichzeitig hat sich in der Honorierung ärztlicher Leistungen eine Entwicklung vollzogen, die bewirkt, daß eine rein somatische Patientenbehandlung (Bestimmung von Blutwerten, Einsatz medizinischer Apparate wie KG, Röntgen, Kurzwelle) höher vergütet wird als das einfache Gespräch und der Hausbesuch.

Ermöglicht wurde dies zum einen durch die Weiterentwicklung (z.B. Autoanalyzer) und Verbilligung medizinischer Apparate, die bei gleichbleibender Vergütung der Leistungen durch die Krankenkassen einen geringeren finanziellen Eigenaufwand bei höherer Leistungskapazität erforderlich machten. Zum anderen wurde die einfache ärztliche Beratung (Gespräch) in ihrer Vergütung nicht ausreichend der allgemeinen Kostenentwicklung angepaßt und somit finanziell zunehmend unattraktiv.

Auch die Begrenzung ärztlicher Gespräche im Hinblick auf Frequenz und Länge der Gespräche innerhalb eines Abrechnungszeitraums ermöglicht ebenso wie die überwiegend naturwissenschaftlich-somatische Ausbildung der Ärzte eine Situation, in der Erwartungen vieler Patienten auf eine

(zeitlich) ausreichende Zuwendung vom Arzt nicht mehr erfüllt werden.
Dieser sieht sich mit einer Situation konfrontiert, in der er die Rolle des "Somatikers", des Seelsorgers, des Eheberaters und Ratgebers für allgemeine Lebensbewältigung gleichzeitig ausfüllen soll. Dies zu leisten ist ihm in dem Zeitraum, den er durchschnittlich für die Behandlung eines Patienten pro Beratung zur Verfügung hat, nicht möglich. (193) (siehe hierzu Balint: Fünf Minuten pro Patient, 167)

Anstelle des ausführlichen, die Probleme eventuell aufdeckenden, beratenden Gesprächs wird der Arzt, der zudem noch unter dem ständigen Druck steht, "etwas für seine Patienten tun müssen",(189) immer häufiger eine Therapie anwenden, die recht wenig Zeit in Anspruch nimmt und die ihm unermüdlich mittels Pharmawerbung und Ärzteberatern suggeriert wird: Er wird einer chemotherapeutischen, zudeckenden und symptomorientierten Behandlung in Form von Beruhigungstabletten den Vorzug geben gegenüber zeitintensiven Beratungsgesprächen.
Hierbei bietet sich als Chemotherapeutika besonders die Gruppe der "Ataractica" oder Minor Tranquilizer aus der Benzodiazepinreihe zur Verschreibung an.
Wie groß das Ausmaß der Behandlung mit diesen Beruhigungsmitteln seit deren Einführung 1960 inzwischen geworden ist, mögen folgende Angaben erhellen:
(siehe hierzu Tab. 1, S.3) . Auffällig ist, daß Valium eher weniger häufig verordnet wurde.

Dies geschah hauptsächlich deswegen, weil Konkurrenzpräparate der eigenen Firma (Hoffmann La Roche) und die Präparate anderer Firmen sich Anteile am Tranquiliermarkt sicherten.

Umsätze der Benzodiazepintranquilizer am Beispiel des pharmazeutischen Großhandels in der BRD in DM x 1000 laut IMS-Zahlen (5, 6, 134)

Präparat	1965	1969	1970	1971	1972	1973	1976	1977	1979
Valium		38363	46564	47001	46949	47732	47649	44363	34407
Librium		8135	7765	9330	10270	10653	10165	9666	7134
Adumbran		13851	18805	23714	27384	30542	50827	51847	50724
Praxiten		1769	3496	4935	6934	8067	11967	12125	12193
Tranxilium		121	3867	4762	6041	6777	18357	20125	21729
Tavor					1699	5651	16454	17596	18999
Demetrin							20088	20784	15822
Dalmadorm							6024	7027	9379
Mogadan									6167
Frisium									7808
Lexotanil									25794
Summe	45000	62238	80497	89742	99276	109422	181531	183533	210156

Tab. 1

Die Umsätze mit Benzodiazepintranquilizern (bezogen auf Fabrikabgabepreise) stiegen von 1965 (45 Mill.) bis 1979 (210 Mill.) um über 460 Prozent an. (Tab. 2, S. 7)

In diesen Berechnungen sind die recht geringen Umsätze der Benzodiazepinderivate Nobrium^{R} und Albego^{R} nicht enthalten. Auch das Kombinationspräparat Limbatril^{R} (Laroxyl + Librium) wurde nicht berücksichtigt. (Jahresumsatz 1979 ca. 20 Mill.) Es bleibt festzustellen, daß die Umsätze mit Benzodiazepintranquilizern trotz Kostendämpfungsgesetz und "konzertierter Aktion" von 1977 bis 1979 um weitere 13 % (ca. 17 Mill. DM) anstiegen.

Nach einer Umfrage, die in den Allensbacher Berichten (47) vom November 1968 mitgeteilt wurde, nahmen 10 % der Befragten (N = 2000) regelmäßig ein Sedativum oder einen Tranquilizer ein.

Bei einer ähnlichen Befragung, die 1973 von Balter et al (48) im europäischen Raum durchgeführt wurde, hatte sich dieser Anteil bereits deutlich erhöht: 14,2 % aller in der Bundesrebublik Befragten (N = 2000) nahmen ein derartiges Mittel, unter den regelmäßigen Arzneimittelkonsumenten lag der Anteil bei 42,4 %.

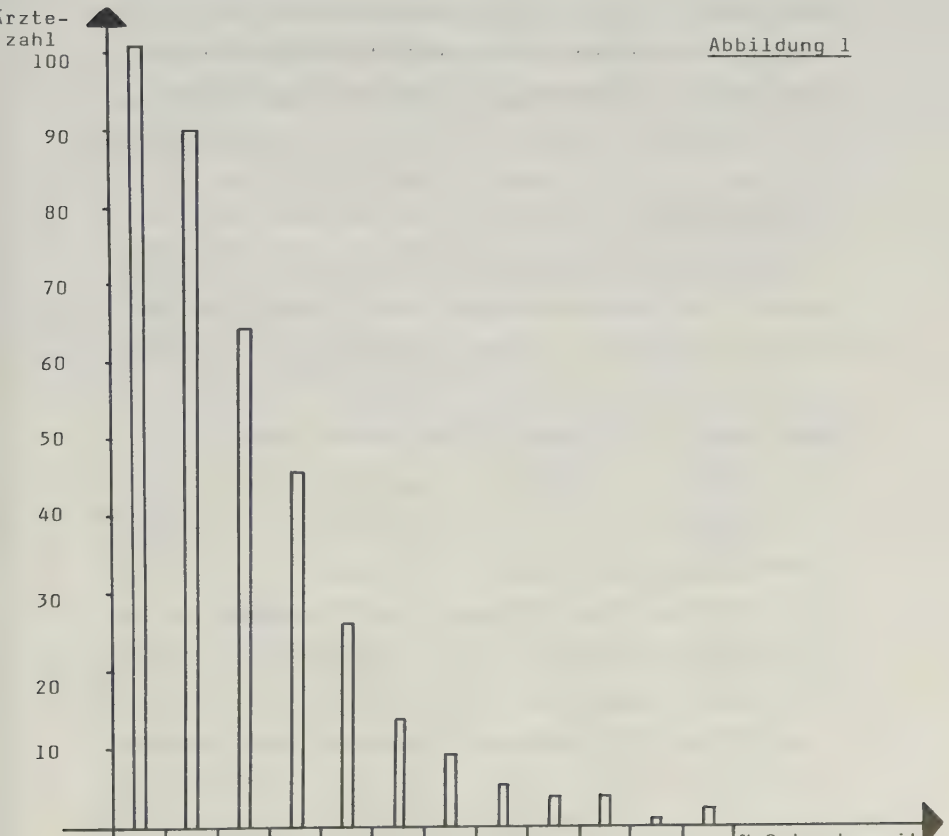
Pflanz et al (170) berichten von einer Umfrage bei 1251 Personen des Jahrgangs 1920 in den Jahren 1970 und 1972. 14,7 % der Männer und 27,1 % der Frauen gaben an, Tranquilizer sowohl zum Zeitpunkt der Befragung als auch regelmäßig einzunehmen.

Bochnik (7) fand heraus, daß 30 - 40 % aller Patienten eines Internisten oder eines praktischen Arztes ein Rezept für einen Tranquilizer ausgestellt bekommen.

Diese Beobachtung wurde in unserer Untersuchung (190) nicht bestätigt. (Wir hatten 704 Ärzte für Allgemeinmedizin, Innere Medizin und Gynäkologie in Unterfranken über ihre Ver-

schreibungsgewohnheiten, Verschreibungshäufigkeit, Nebenwirkungen von Tranquilizern etc. befragt.) Zwar gaben 98 Prozent der Kollegen an, daß der Prozentsatz ihrer Patienten, die mit Tranquilizern behandelt werden, zwischen 5 und 40 Prozent liege. Die Aufschlüsselung ergibt jedoch folgendes Bild: (Abb. 1)

Abbildung 1



%-Satz der mit Tr. behand. Pat.	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Anz. der verordnenden Ärzte	102	90	64	47	27	13	9	6	3	3	1	2
%-Satz der verordnenden Ärzte	27,8	24,5	17,4	12,8	7,4	3,5	2,5	1,6	0,8	0,8	0,3	0,5

1.3 WELCHE PRÄPARATE DOMINIEREN ?

Bei den Minor-Tranquilizern sind zwei große Gruppen zu unterscheiden: Präparate mit dem Wirkstoff Meprobamat und Benzodiazepinderivate.

Meprobamat wurde erstmals 1950 in den USA hergestellt. Unter dem "Generic Name" MILTOWN wurde es zu einem sehr häufig gebrauchten Medikament. Die Nebenwirkungen wurden in verschiedenen Untersuchungen als vernachlässigbar bezeichnet. Diese anfängliche Begeisterung über das neue Präparat wurde erst nach kontrollierten Untersuchungen und Doppelblindversuchen gedämpft: Nur in 5 von 26 Arbeiten wurde Meprobamat wirkungsvoller als Placebo bewertet. (1)

Nebenwirkungen wie Benommenheit und Sucht wurden registriert. Entzugserscheinungen traten bereits nach geringer Dosierung auf, ebenso Agranulocytose in einigen Fällen. (1)

Meprobamat wird derzeit in der Bundesrepublik als Einzelwirkstoff in 9 Präparaten angeboten. In weiteren zehn Präparaten findet es in Kombination mit anderen Stoffen Anwendung. (2)

Weitgehend vom Markt verdrängt wurde Meprobamat von den Benzodiazepinderivaten: Dies war für den unterfränkischen Raum anhand einer Pilot - Studie nachzuweisen, die wir bei einer Würzburger pharmazeutischen Großhandlung durchführten. (135)

Unter den im Jahr 1976 meistverlangten Tranquilizer fanden sich demnach ausschließlich Benzodiazepinderivate. Der Umsatz mit anderen Tranquilizern wurde als äußerst gering bezeichnet.

Dieses Resultat bestätigen auch die IMS-Marktzahlen, (134) die sich am DM - Umsatz der Verkäufe von Medikamenten über öffentliche Apotheken auf der Basis der Fabrik-Abgabepreise orientieren.

Laut IMS - Zahlen (führende Präparate nach DM - Umsätzen) finden sich unter den 250 Präparaten mit den höchsten Umsätzen des Jahres 1976, 1977 und 1979 ausschließlich Tranquilizer der Benzodiazepingruppe.

Schlüsselt man die meistverkauften Tranquilizer nach DM - Umsätzen pro Jahr im Vergleich auf, so ergibt sich folgendes Bild:

RANGFOLGE DER BENZODIAZEPINTRANQUILIZER INNERHALB DER 250 PRÄPARATE MIT DEN HÖCHSTEN UMSÄTZEN DER JAHRE 1976, 1977 und 1979. (134)

	1976		1977		1979		
Präparate	Rang-platz	Um-satz	Rang-platz	Um-satz	Rang-platz	Um-satz	(DM x 1000)
Adumbran	3	50827	4	51847	4	50724	
Valium	6	47649	7	44363	19	34407	
Lexotanil					30	25794	
Demetrin	43	20088	41	20784	75	15822	
Tranxilium	47	18357	43	20125	42	21729	
Tavor	63	16454	56	17596	58	18999	
Praxiten	106	11967	100	12125	112	12193	
Frisium					202	7808	
Librium	127	10165	136	9666	224	7134	
Dalmadorm	229	6024	197	7027	162	9379	
Mogadan					269	6167	

Tab. 2

Es fällt auf, daß Valium^{R} und Librium^{R} in den letzten Jahren kontinuierlich weniger verkauft wurden. Andere oder neu auf den Markt gekommene Präparate wie Lexotanil^{R} oder Frisium^{R} glichen diesen Umsatzrückgang nicht nur aus; die Vielzahl der vertriebenen Benzodiazepinderivate sorgt vielmehr seit Jahren für einen stetig steigenden Gesamtumsatz dieser Arzneimittelgruppe. (siehe hierzu auch Tab. 1)

1.4 PROBLEMATIK DER ERFASSUNG VON TRANQUILIZERWIRKUNGEN

In zahlreichen Studien (9-11, 20-31) wurden Wirkungen und Nebenwirkungen der Benzodiazepinderivate untersucht. Entsprechende Studien stammen vorwiegend aus psychiatrischen oder neurologischen Kliniken. Sie bezogen sich in der Mehrzahl auf stationär aufgenommene Patienten. Untersuchungsbedingungen und Status der Patienten unterschieden sich also wesentlich von der Situation in der Allgemeinpraxis, beim niedergelassenen Internisten oder Gynäkologen. Der Beobachtungszeitraum beschränkte sich meist maximal auf ein halbes Jahr, häufig wurde ein kürzerer Zeitabschnitt zugrundegelegt.
Die Vielfalt der verwandten Untersuchungsmethoden beweist die Schwierigkeit, Veränderungen der individuellen Erlebnissphäre und menschlicher Verhaltensweisen schlechthin methodisch exakt zu erfassen. Dies wird von verschiedenen Autoren bestätigt. (21, 49, 137)

WIRKUNGEN DER MINOR - TRANQUILIZER

Dämpfung des limbischen Systems	Zähmungseffekt
Hemmung polysynaptischer, bedingter Reflexe	Muskelerschlaffung, Ataxie
Hemmung bedingter Reflexe	Verringerung der Reaktionsschnelligkeit (vor allem in höherer Dosierung)
Antikonvulsive Wirkung	Behandlung der Epilepsie
Hemmung der motorischen Aktivität	Sedativer Effekt
Geringe Beeinflussung vegetativer Funktionen durch geringe antiecholinerge Wirkung	Darm (Opstipationsneigung) Speicheldrüsen (Mundtrockenheit) Auge (mögliche Erhöhung des Augeninnendrucks.)

In Abwandlung nach Pöldinger (191)

So überrascht es auch nicht, daß Appel und Mitarb. (28) dem Benzodiazepinderivat LORAZEPAM (Tavor^{R}) im Vergleich mit DIAZEPAM (Valium^{R}) eine wesentlich stärkere anxiolytische Wirkung zubilligen, während Collard (46) das Gegenteil feststellt. Leube und Höffkes (31) wiederum kommen durch Befragung ihrer Patienten zu folgendem Ergebnis: 35 % empfinden keinen Wirkungsunterschied zwischen LORAZEPAM und DIAZEPAM, 22 % halten DIAZEPAM für wirkungsvoller und 43 % geben LORAZEPAM den Vorzug.

Wig und Mohan (136) schließlich kommen in ihrer kontrollierten Doppelblindstudie zu dem Ergebnis, daß es keinen signifikanten Unterschied in der Wirkung der beiden Medikamente bei der Behandlung von Angstzuständen gibt.

Modestin und Modell (138) vergleichen in einer weiteren Doppelblindstudie LORAZEPAM (Tavor®) mit BROMAZEPAM (Lexotanil®). Zwischen den beiden Präparaten konnte bei geringer mengenmäßiger Dosierungsdifferenz (5 mg Lorazepam, 6 mg Bromazepam) keinerlei Wirkungsunterschied festgestellt werden.
Burrows et al (171) fanden in einem kontrollierten Vergleichstest zwischen CHLORAZEPAT (Tranxilium®) und DIAZEPAM (Valium®), daß in den Behandlungsergebnissen beider Präparate keine signifikanten Unterschiede bestehen.

1.5 ZIELE DER VORLIEGENDEN ARBEIT

Nach einem alten pharmakologischen Lehrsatz besitzt ein Medikament ohne Nebenwirkungen auch keine Hauptwirkungen. (148) Dies trifft nach Aussage zahlreicher Untersucher (9-11, 20-31 u. a.) für die Benzodiazepinderivate mit Bestimmtheit nicht zu. Ob die Nebenwirkungen jedoch so gering sind wie von zahlreichen Untersuchern und von Seiten der pharmazeutischen Industrie in Werbung und Präparatinformation behauptet wird, soll in dieser Arbeit untersucht werden.
Minor Tranquilizer sind in zahlreichen Fällen zweifellos eine unentbehrliche Hilfe für den Arzt. Deshalb wird hier die prinzipielle Nützlichkeit der Benzodiapinderivate speziell im Sinne einer Kurzbehandlung oder Begleittherapie nicht in Frage gestellt. Keine andere Präparategruppe verfügt über einen

gleichermaßen großen Anwendungsbereich. Tranquilizer vom Benzodiazepintyp verführen aber auch dazu, Kompromisse und Scheinerfolge in der Therapie zu manifestieren.
Unter diesem Aspekt wird der Versuch unternommen, Ursachen für das enorme Zunehmen des Tranquilizerverbrauchs bzw. Verschreibung resp. Einnehmen in den letzten Jahren (s. Abb. 2) aufzuzeigen. (Cave das Problem der Non - Compliance).

DM-Umsätze der Benzodiazepin-Tranquilizer (Fabrikabgabepreise) in der BRD 1965 - 1979

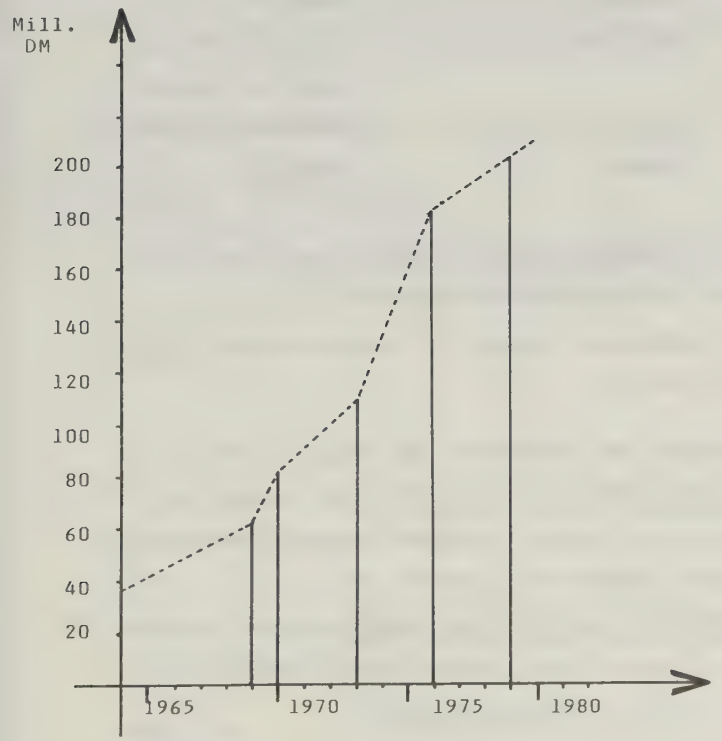


Abbildung 2

1.6 MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN UND KONTRAINDIKATIONEN LAUT HERSTELLER UND PRÄPARATINFORMATION

Zu Beginn der Arbeit erschien es wichtig, die Herstellerfirmen über ihnen bekannte oder mögliche Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie zu befragen. Folgende Firmen wurden angeschrieben: (Briefwechsel s. Anhang)

	Präparate
MACK	Tranxilium
WEYTH	Praxiten, Tavor
GOEDECKE	Demetrin
HOFFMANN La - ROCHE	Valium, Librium, Nobrium, Mogadan, Dalmadorm, Lexotanil
THOMAE	Adumbran

Weitere Informationen über bekannte, mögliche Nebenwirkungen stammen aus dem Studium der Packungsbeilagen und entsprechender Anzeigen in medizinischen Zeitschriften. (s. Anhang)

Die Aussagen der Hersteller über mögliche Nebenwirkungen stimmen mit den Hinweisen der Packungsbeilagen und Anzeigetexten überein, zumindest innerhalb des deutschsprachigen Raumes. (s.S. 82)
Alle Hersteller bejahen eine Verstärkung des zentralsedativen Effekts bei gleichzeitiger Einnahme mit anderen, zentral wirkenden Pharmaka.

ÜBERSICHT DER HERSTELLERANGABEN BZGL: NEBNWIRKUNGEN, KONTRAINDIKATIONEN ETC. LAUT PRÄPARATINFORMATION

Allen Präparaten gemeinsam	Nebenwirkungen, Unverträglichkeiten, Kontraindikationen, Risiken

- In der Frühschwangerschaft nur bei zwingender Indikation
- Zentralsedativer Effekt
- Beeinflussung des Reaktionsvermögens (Vorsicht bei führen von Kfz oder Bedienung von Maschinen)
- Kombination mit anderen zentral irkenden Sedativa oder mit Alkohol verstärkt Wirkung
- Gleichzeitiger Alkoholgenuß sollte unterbleiben
- Kontraindikation: Myasthenia Gravis

Zusätzliche Hinweise bei einzelnen Präparaten:

Präparat (Handelsnamen)	
Librium	Ataxie und Schläfrigkeit bes. bei alten, geschwächten Patienten, cave respiratorische Insuffizienz
Mogadan	-
Nobrium	-
Praxiten	Müdigkeit, Schwindel, Benommenheit, Mundtrockenheit, Appetitverminderung, Ataxie
Tavor	Benommenheit, Schwindel, Müdigkeit, Ataxie, Muskelschwäche, Sehstörungen, mögliche Tonussenkung der Augenmuskulatur, bei Hypotonie und Herzinsuffizienz ärztliche Kontrolle
Tranxilium	Nicht während der Stillperiode

Präparat (Handelsnamen)	
Valium	Sedierung und Muskelrelaxierung, nicht während der Stillperiode, Vorsicht bei Kreislauf und Ateminsuffizienz
Adumbran	Gewöhnung wird nicht beobachtet (dies wird ausdrücklich vermerkt - siehe hierzu Lit.-stelle 107, 183, 184, 187)
Dalmadorm	-
Demetrin	Leichte Müdigkeit, Muskelschwäche, Ataxie, Schwindel, bei Hypotonie und Herzinsuff. Therapie unter ärztlicher Kontrolle; Kontraindikation: Manifeste Lebererkrankung
Lexotanil	Kurzbehandlung sollte angestrebt werden! Müdigkeit, Muselschwäche, nicht während der Stillperiode, bei Langzeittherapie Kontrolle von Blutbild und Leberfunktion
Albego[x]	Nicht während der Stillperiode, allergische Hautreaktionen möglich
Frisium[x]	Schwindelgefühl, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen, Tremor, leichte Ermüdungserscheinungen - trotzdem: In therapeutischen Dosen wird Reaktionsvermögen nicht beeinflußt

x : Diese Präparate konnten in unserer eigenen Untersuchung (190) nicht berücksichtigt werden, da sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht auf dem Markt waren.

In diesem Zusammenhang sei vermerkt, daß der Großteil der verwandten Literatur bis Ende des Jahres 1979 veröffentlicht wurde.

Eine Beeinflußung des Reaktionsvermögens hinsichtlich beispielsweise der Fahrtüchtigkeit und des Verhaltens im Strassenverkehr wird zugestanden.
Auch vor der Kombination der Tranquilizer mit Alkohol wird gewarnt.
Als Kontraindikation gelten Myasthenia gravis und bei dem Präparat PRAZEPAM (Demetrin^{R}) eine manifeste Lebererkrankung.
Einzelne Hersteller (s. Anhang) erwähnen als mögliche Begleiterscheinung der Medikation Müdigkeit, Muskelschwäche, Ataxie, Schwindel und Mundtrockenheit, die bei Dosisverminderung abklingen sollen.
Die Firma Hoffmann-La Roche weist auf das Risiko einer Thrombophlebitis bei zu schneller i.v.-Injektion von Valium^{R} oder Injektion in zu kleine Venen hin.
Die Firma Weyth (Praxiten^{R}, Tavor^{R}) gibt zu bedenken, daß "bei einem Psychopharmakon dieses Typs bei hochdosierter Anwendung und entsprechend disponierten und zu Mißbrauch neigenden Patienten eine gewisse Abhängigkeit nicht völlig auszuschließen ist." (169)
Damit endet die Reihe der von den Herstellern beschriebenen, möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Von den Produzenten und auch von zahlreichen Untersuchern (8-11, 12-26, 32-45) werden die Benzodiazepinderivate deshalb als sehr verträglich und fast nebenwirkungsfrei bezeichnet - ein wohl mit entscheidender Grund für die Häufigkeit ihrer Verschreibung.

1.7 WIRKUNGSGLEICHHEIT UND WIRKUNGSUNTERSCHIEDE

Auffallend ist die Übereinstimmung des Wirkungsspektrums, der Indikationen und möglicher Nebenwirkungen sämtlicher Benzodiazepinderivate einschließlich der als Hypnotika deklarierten Präparate Dalmadorm^{R} und Mogadan^{R}. Dies wird verständlich, wenn man die strukturelle Verwandtschaft und die gemeinsamen Metaboliten berücksichtigt. So werden Librium^{R}, Tranxilium^{R}, Valium^{R} und Nobrium^{R} über einen gemeinsamen aktiven Metaboliten, das Nordiazepam, zum OXAZEPAM (= Adumbran^{R}, Praxiten^{R}) umgewandelt. (52,11)

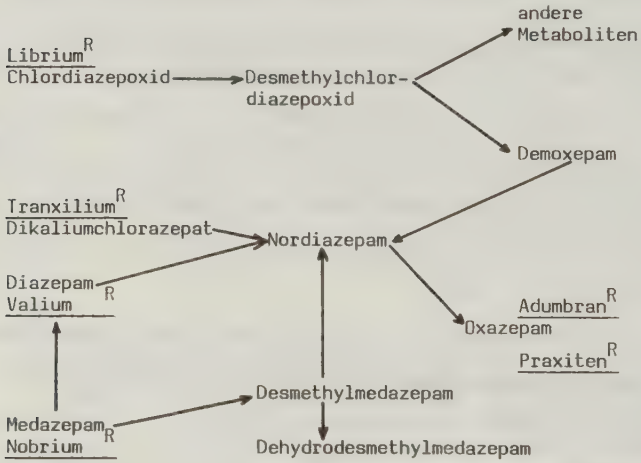


Abbildung 3

Dementsprechend sind auch die pharmakologischen Wirkungsunterschiede der einzelnen Präparate äußerst gering. Je nach individuell notwendiger Dosierung kann mit jedem Benzodiazepinderivat dieselbe Wirkung erzielt werden.

Es existiert bisher nach Meinung zahlreicher Autoren (50-53) kein Beweis für die klinische Überlegenheit irgendeines Benzodiazepinderivats.
Mit jedem der Präparate kann bei äquivalenter Dosierung ein muskelrelaxierender, sedativer, antikonvulsiver und hypnotischer Effekt erzielt werden. (54)
Somit erklärt sich die Vielzahl der auf dem Markt befindlichen Benzodiazepinderivate sicher nicht aus deutlichem, klinischen Wirkungsunterschied. Vielmehr ist in marktwirtschaftlichen Überlegungen der Hersteller der wahrscheinlichere Grund für die Menge der angebotenen Präparate zu suchen. Darüberhinaus scheint die besondere Herausstellung zweier Benzodiazepinderivate (NITRAZEPAM =Mogadan^{R}, FLURAZEPAM=Dalmadorm^{R}) als Hypnotika nicht gerechtfertigt. (54, 55)

In diesem Zusammenhang stellten wir in der von uns durchgeführten Untersuchung (190) die Frage, ob durch ein "Umsteigen" von einem Benzodiazepinderivat auf ein anderes beim Patienten langfristig eine Verbesserung des Zustandes erreicht werden konnte.
64,9 % = 233 der befragten Ärzte verneinten diese Frage. Auch dies scheint eine Bestätigung der o.g. These, nach der es unter den Benzodiazepinderivaten keine qualitativen pharmakologischen Wirkungsunterschiede gibt. Dies wird durch die auf S. 9 u. 10 genannten Untersuchungen eindrucksvoll unterstrichen.

1.8 UNSERE EIGENE UNTERSUCHUNG (190)

Wie bereits oben angedeutet, wurden Untersuchungen über Benzodiazepinderivate bisher fast ausschließlich in Kliniken oder wissenschaftlichen Instituten durchgeführt.

Dabei liegt der Schwerpunkt dieser Arbeiten auf der Frage nach der Wirkung dieser Präparate, weniger auf der Erforschung eventuell auftretender Nebenwirkungen. Weiterhin wird in verschiedenen Fallstudien über aufgetretene Nebenwirkungen berichtet; einige stammen von niedergelassenen Ärzten, andere, meist aus England oder den USA kommende, von am Krankenhaus tätigen Ärzten.

Eine Vorstellung von den Tranquilizerverschreibungsgewohnheiten bei niedergelassenen Ärzten in der Bundesrepublik und ihren Erfahrungen mit Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie konnte aus dem Studium der Literatur nicht gewonnen werden. Dies schien aber gerade deshalb wichtig, weil die niedergelassenen Ärzte für 90 % des Verschreibungsvolumens an Medikamenten verantwortlich zeichnen. (126)

Aus dieser Situation heraus entstand der in unserer Untersuchung verwandte Fragebogen, (s. Anhang) den wir an 704 niedergelassene, praktische Ärzte, Internisten und Gynäkologen in Unterfranken versandten. 372 (= 52,8 %) beantwortete Bögen konnten per Computer ausgewertet werden.

Die 15 Fragen des Bogens dienten dem Versuch, folgende Punkte abzuklären:

	Fragen-Nr.:
1.) Welche der angebotenen Benzodiazepinderivate werden verordnet und wie häufig?	1, 2, 7, 8
2.) Wieviele und welche Patienten (Alter, Geschlecht) werden überwiegend mit Tranquilizern behandelt?	3 4, 5
3.) Welche Nebenwirkungen können bei der Therapie auftreten oder sind bereits aufgetreten?	9, 10, 14, 15
4.) Arzt-Patient-Verhältnis und Tranquilizertherapie.	6, 11, 12, 13

Die Zahl der an uns zurückgesandten Bögen lag mit über 50 % trotz des postalischen Modus der Umfrage erfreulich hoch. Dieses Ergebnis konnte sicherlich zum Teil durch die beiden Begleitschreiben (s. Anhang) erreicht werden. Zum anderen schien sich auch in der durchweg sorgfältigen Beantwortung ein wirkliches Interesse der Ärzteschaft an der Thematik niederzuschlagen.

Die Studie wurde in Unterfranken durchgeführt, einem relativ dünn besiedelten Gebiet ohne eigentliche Großstädte. Man darf deshalb davon ausgehen, daß die ermittelten Daten bzgl. der Verschreibungshäufigkeit, bezogen auf einen imaginären Bundesdurchschnitt, eher als zu niedrig angesehen werden müssen. Würde dieselbe Untersuchung in einem Ballungsraum wie z. B. Frankfurt stattfinden, wäre ohne Zweifel mit höheren Verschreibungsquoten zu rechnen. Diese Vermutung wird durch die Untersuchungsergebnisse von Bochnik (70) und Pflanz (170) bekräftigt.

Im Folgenden soll nun von einigen Ergebnissen unserer Befragung vorab berichtet werden:
Die Aufschlüsselung nach Fachrichtung und Geschlecht der teilnehmenden Kolleginnen und Kollegen ergab folgendes Bild: (N = 372)

	o	o
Ärzte für Allgemeinmedizin	40	249
Ärzte für Innere Medizin	8	45
Ärzte für Gynäkologie	6	24

Eine weitere Frage nahm Bezug auf die einzelnen Benzodiazepinderivate und die Häufigkeit ihrer Verschreibung. Präparat 6 (Norsen) ist ein von uns erfundenes Phantasiepräparat und diente der Überprüfung der Aussagekraft der Antworten (wir stellten mit Befriedigung fest, daß es von keinem Arzt "verordnet" wurde).
Die übrigen Präparate wurden, wie ersichtlich, in verschiedener Häufigkeit verschrieben (Praxiten^{R} z. B. wurde von 34,8 % der Befragten häufig, von 50,7 % selten und von 14,5 % gar nicht verordnet. (Tab. 3)

Präparate (Angaben in %)	häufig	selten	gar nicht
Praxiten	34,8	50,7	14,5
Tranxilium	55,7	40,7	3,6
Tavor	29,8	54,9	15,3
Mogadan	7,4	51,6	41,0
Valium	62,5	34,2	3,3
Norsen	-	-	100,0
Lexotanil	11,8	32,6	55,6
Dalmadorm	14,7	49,0	36,3
Nobrium	7,9	60,4	31,7
Demetrin	47,0	41,4	11,6
Librium	42,4	49,7	7,9
Adumbran	71,7	25,0	3,3

Tab.: 3

Bei der Beantwortung der zweiten Frage zeigte sich, wie unterschiedlich der "Beliebtheitsgrad" der einzelnen Benzodiazepinderivate ist.

Als am häufigsten rezeptierte Präparate wurden genannt:

1. Adumbran	Von	32,5 Prozent der Ärzte
2. Valium	von	25,5 Prozent der Ärzte
3. Tranxilium	von	12,9 Prozent der Ärzte
4. Demetrin	von	9,2 Prozent der Ärzte
5. Praxiten	von	8,1 Prozent der Ärzte
6. Librium	von	4,2 Prozent der Ärzte
7. Lexotanil	von	3,4 Prozent der Ärzte
8. Tavor	von	3,1 Prozent der Ärzte
9. Dalmadorm	von	0,8 Prozent der Ärzte
10. Nobrium	von	0,3 Prozent der Ärzte

Alle auf dem Markt befindlichen Benzodiazepinderivate außer Frisium^{R} und Albego^{R}, die zum Zeitpunkt der Untersuchung noch nicht erhältlich waren, werden verschrieben, wenngleich unterschiedlich häufig.

Die Beantwortung der vierten Frage ergab Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verordnung. Danach (Frage 4) werden Minor Tranquilizer vornehmlich weiblichen Patienten verschrieben:

66,8 Prozent der Befragten verordnen sie überwiegend Frauen, nur 1,2 Prozent vergleichsweise häufiger Männern und 32 Prozent in jeweils gleichem Maße Frauen und Männern.

Hier decken sich unsere Ergebnisse mit einer Statistik aus einer Veröffentlichung Häusslers. (172) Dort wurde 1972 die Anzahl der Patienten pro 1000 Einwohner, denen Tranquilizer verschrieben wurden, nach Lebensalter und Geschlecht aufgeschlüsselt. Deutlich mehr Tranquilizer wurden in jeder Altersstufe an Frauen verschrieben. Der Häufigkeitsgipfel lag

beim weiblichen Geschlecht zwischen dem 45. und 54. Lebensjahr, beim männlichen zwischen dem 35. und 44..
In unserer Untersuchung zeichnete sich ein deutlicher Häufigkeitsgipfel zwischen 40 und 50 Jahren ab. (Frage 5)

2. ERGEBNISSE

Gleichlaufend mit der Zunahme der Verwendung von Tranquilizern mehren sich die Berichte über aufgetretene Nebenwirkungen, die u.a. auch auf ein Suchtpotential der Benzodiazepine hinweisen.
In den Vereinigten Staaten wurden deshalb bereits 1975 folgende Maßnahmen ergriffen: Benzodiazepin - Verordnungen haben nur mehr eine Gültigkeit von 6 Monaten. Sie dürfen nur noch fünf mal wiederholt werden. Über den Verbleib dieser Stoffe muß in der gesamten Kette vom Hersteller bis zum Apotheker Buch geführt werden. Verstöße hiergegen werden strafrechtlich verfolgt. (56) Im Juli 1980 gab das amerikanische Gesundheitsministerium folgende Erklärung ab: Die Hersteller von Tranquilizern haben zugestimmt die Arztinformation auf den Beipackzetteln dahingehend zu ändern, daß diese Präparate nicht für den "Alltags-Streß" gedacht sind. (195)
Anhand von Fallstudien und empirischen Untersuchungen, die in den letzten Jahren in verschiedenen medizinischen Zeitschriften erschienen sind, wird im Folgenden der Versuch unternommen, einen Überblick über mögliche, aufgetretene Nebenwirkungen bei der Tranquilizertherapie zu geben.
Die entsprechenden Ergebnisse aus unserer eigenen Untersuchung mögen hierbei als Ergänzung dienen.

2.1 THROMBOPHLEBITIS NACH i.v. - GABE VON BENZODIAZEPINEN

Der weite Anwendungsbereich der Benzodiazepinderivate umfaßt unter anderem auch die intravenöse Injektion der Präparate als Sedativa vor endoskopischen Eingriffen oder als Komponente der Narkoseeinleitung.

Hegarty et al (173) untersuchten die Folgen intravenöser Injektionen von DIAZEPAM (Valium^{R}), LORAZEPAM (Tavor^{R}) und FLUNITRAZEPAM bei insgesamt 127 Patienten. Nach 2 - 3 Tagen stellten sich bei 13 Patienten Komplikationen in Form von Phlebitis (3 Pat.), Thrombosen (8 Pat.) und Thrombophlebitiden (2 Pat.) ein. Nach 7 - 10 Tagen waren bei 25 Patienten Thrombosen festzustellen.

Die Injektion in große Venen (z.B. Cubitalvene) konnte die Häufigkeit der Thrombosen (6 %) signifikant (p 0,05) gegenüber der Injektion in kleine Handvenen (bei 23 % der Pat. traten Thrombosen auf) senken.

Es fiel weiterhin auf, daß die Komplikationsrate nach Injektionen von DIAZEPAM (23 %/39 %) höher lag als die von LORAZEPAM (8 %/15 %) oder FLUNITRAZEPAM (0 %/5 %) bei einer annähernd jeweils gleich großen Anzahl von Injektionen.

Generell traten o.g. Komplikationen häufiger bei älteren Patienten auf.

Langdon et al berichten über die Sedierung von Patienten mit DIAZEPAM vor Gastroenteroskopien. Bei 1500 derartigen Eingriffen traten in 3,5 % der Fälle nach der

i.v.-Gabe von DIAZEPAM Thrombophlebitiden auf. In dem Bericht wird von der i.v.-Gabe von DIAZEPAM in kleine Venen und Handvenen abgeraten. (58) Beim Nachspritzen von 150 ml Saline-Lösung sank die Häufigkeit der Thrombophlebitiden. (59)

Hoare (60) diskutiert am Beispiel eines 47-jährigen Patienten mit einer durch DIAZEPAM hervorgerufenen Thrombophlebitis die Möglichkeit einer Lungenembolie. Seit Juni 1973 räumt Hoffmann-La Roche in Werbung und Packungsbeilage die Möglichkeit der Thrombophlebitis nach i.v.-Applikation ein.

2.2 ALLERGISCHE REAKTIONEN NACH BENZODIAZEPINGABE

Überempfindlichkeitsreaktionen nach Benzodiazepinderivat-Anwendungen wurden seit 1960 in der Literatur immer wieder beschrieben.

Meist kam es dabei nach CHLORADIAZEPOXID- (Librium^{R}) gabe, aber auch nach DIAZEPAM (Valium^{2}) und FLURAZEPAM (Dalmadorm^{R}) zu Urticaria, Ödemen, Photoallergien, Purpura mit und ohne Thrombocytopenie, Erythema exsudatum multiforme, Erythema nodosum und Galactorrhoe. (145)

In den meisten beschriebenen Fällen verloren sich die Erscheinungen nach Absetzen des Präparats, traten aber nach erneuter Applikation des auslösenden Agens sofort wieder auf.

Milner (149) berichtet über eine anaphylaktoide Reaktion einer 28 jährigen Patientin nach der Injektion von 10 mg DIAZEPAM

Eine generalisierte Allergieneigung der Patienten u.a. auch gegen CHLORDIAZEPOXID und CHLORAZEPAT war bekannt gewesen.
Daraus leitet Majumdar (174) die Möglichkeit einer Kreuzallergie von Benzodiazepinderivaten ab. Ausgehend von der Tatsache, daß CHLORDIAZEPOXID, DIAZEPAM, NITRAZEPAM, CHLORAZEPAT, OXAZEPAM, CLONAZEPAM und MEDAZEPAM zu DESMETHYLDIAZEPAM metabolisiert werden, besteht die Möglichkeit, daß die Patientin durch die vorherige Einnahme von CHLORDIAZEPOXID und CHLORAZEPAT sensibilisiert worden ist. Majumdar empfiehlt daher, solchen Patienten kein Benzodiazepinderivat zu verabreichen, die auf ein anderes Derivat allergisch reagiert haben.

2.3 ATEMDEPRESSIVE WIRKUNG

Mit zunehmenden Alter erhöht sich das Risiko, an einer chronischen Erkrankung der Atemwege zu leiden. Chronische Bronchitis, Lungenemphysem, Bronchiektasen oder eine cardial bedingte Ateminsuffizienz zwingen zu erhöhter Aufmerksamkeit bei der Anwendung von Medikamenten mit atemdepressiver Wirkung.
In Japan beobachtet man an mehreren Patienten nach der Verabreichung geringer Dosen von Benzodiazepinpräparaten wie ESTAZOLAM (in der BRD nicht im Handel) und NITRAZEPAM (Mogadan^{R}) das Auftreten einer CO_2-Narkose. (175)

Clark (61) berichtet aus einer Londoner Klinik von drei männlichen Patienten im Alter von 63, 72 und 73 Jahren. Alle drei waren Raucher, die wegen zunehmender Ateminsuffizienz stationär behandelt wurden. Nach einmaliger NITRAZEPAM-Gabe (5 bzw. 10 mg oral) wurde bei allen drei Patienten die Atmung flach und unregelmäßig, ein Patient wurde bewußtlos, die beiden anderen somnolent.
Der Autor betrachtet die Gabe von zentral wirkenden Sedativa bei ateminsuffizienten Patienten, die nachts unruhig sind und keinen Schlaf finden als kontraindiziert.
Geddes und Mitarb. (139) untersuchten die respiratorische Sensibilität gegenüber CO_2 vor und nach NITRAZEPAM (Mogadan^R) bzw. FLURAZEPAM (Dalmadorm^R) Applikation bei zwölf Patienten. Die Hälfte der Probanden litt unter chronischer Bronchitis.
Es zeigt sich, daß nach Flurazepam - nicht jedoch nach Nitrazepam-Gabe die Empfindlichkeit gegenüber CO_2 signifikant vermindert war, bei den Brochitikern in stärkerem Maße als bei der Vergleichsgruppe. Nach Ansicht der Autoren ist die Gabe von Sedativa oder Schlafmitteln bei ateminsuffienten Patienten in einer Akutphase kontraindiziert.
Grice beschreibt zwei Fälle, bei denen bei Erwachsenen nach i.v.-Gabe von DIAZEPAM^R Atemstillstand eintrat. (74)
Model (62) untersucht die atemdepressive Wirkung von CHLORDIAZEPOXID (Librium^R). Die Verschlechterung von Meßwerten der Lungenfunktion und der Blutgase nach oraler Librium-gabe (3 x 10 mg) belegen den signifikant negativen Effekt (P 0,001) des Präparates bei ateminsuffienten Patienten

die an Bronchitis leiden. DIAZEPAM und MEDAZEPAM (Nobrium^{R}) besitzen ähnliche Wirkungen. R. und A. Huch (63) bestätigen diese Erfahrungen. Nach ihren Messungen fällt der arterielle Sauerstoffpartialdruck nach DIAZEPAM-Gabe ab.
In unserer eigenen Arbeit berichteten 14,7 Prozent der befragten Ärzte über atemdepressive Wirkungen der Tranquilizer bei ihren Patienten, während 85,3 Prozent nichts dergleichen registriert hatten. 37,0 Prozent der Kollegen war diese mögliche Nebenwirkung aus der Literatur bekannt, 63,0 Prozent wußten nichts davon.
Verschiedene Studien beschäftigen sich mit der Anwendung der Benzodiazepine in der Geburtshilfe. (64-68) Alle Autoren berichten über atemdepressive Wirkungen, vor allem bei Frühgeborenen, wenn die Mütter vor der Geburt mit Benzodiazepinderivaten behandelt wurden.
Rosanelli (64) stellte in seiner Untersuchung 100 frühgeborene Kinder, deren Mütter ante partum Diazepam^{R} erhalten hatten, einer Gruppe von 200 Frühgeborenen ohne maternaler Diazepam^{R}-Prämedikation gegenüber. Es stellte sich heraus, daß bei der mit DIAZEPAM^{R}-behandelten Gruppe die Apgar-Werte gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt waren (reduzierter Muskeltonus, Zyanose). Weiterhin fand sich eine oft über Tage anhaltende Hypotonie der Muskulatur. Bei einem Viertel der Kinder bestanden deutliche bis ausgeprägte Ödeme. Auch war die Häufigkeit einer Hyperbilirubinämie in der DIAZEPAM^{R}-Gruppe statistisch signifikant erhöht.

Gillberg (176) berichtet über eine Mutter, die 3 x 2 mg DIAZEPAM die über einen Zeitraum von 3 Monaten vor der Geburt des Kindes eingenommen hatte. Ihr Neugeborenes zeigte post partum für 14 Tage die Symptome des "floppy infant" Syndroms (Hypotonie der Muskulatur, Trinkschwierigkeiten, Hyperbilirubinämie und Hypothermie). Messungen ergaben hohe Serumspiegel von DIAZEPAM und seinem aktiven Metaboliten DESMETHYLDIAZEPAM im Serum des Neugeborenen und in der Muttermilch. (Zur Frage der Halbwertszeiten und möglicher Kumulation der Benzodiazepinderivate s. S. 32). Die hohen Serumspiegel der Mutter trotz relativ geringer Tagesdosierung erklären sich aus der vergleichsweise langen Halbwertszeit von DIAZEPAM und DESMETHYLDIAZEPAM (ca. 100 Stunden gegenüber 5 - 12 Stunden bei OXAZEPAM). Der Autor stellt deshalb die Frage, ob es sinnvoll ist, DIAZEPAM in der Schwangerschaft einzusetzen.
In diesem Sinne berichten Drury et al (177) von guten Erfahrungen mit OXAZEPAM während der Schwangerschaft. OXAZEPAM ist zwar auch plazentargängig, es kam aber unter dessen Anwendung zu keinem einzigen Fall eines "floppy infant"-syndroms.

2.4 BLUTDRUCKSENKENDE WIRKUNG

Benzodiazepinderivate besitzen neben der atemdepressiven auch eine blutdrucksenkende Wirkkomponente. Dies ließ sich von Pozenel und Mitarb.(140) am Beispiel des BROMAZEPAM (Lexotanil^{R}) bei 68 Hochdruckpatienten nachweisen.

Die tägliche Gabe von 9 mg BROMAZEPAM über 3 Wochen erbrachte eine Blutdrucksenkung von 14,4 Prozent des systolischen und 12,7 Prozent des diastolischen Wertes von 6,8 Prozent.

Dieser Effekt war auch bei Patienten ohne Hochdruckleiden - wenn auch in geringerem Maße - nachweisbar.

In unserer eigenen Untersuchung bestätigen 52,3 Prozent der befragten Ärzte eine blutdrucksenkende Wirkung, 47,7 Prozent konnten dies nicht. Aus ihrem Literaturstudium war 62,7 Prozent der Kollegen eine solche Wirkung bekannt, 37,3 Prozent waren nicht unterrichtet.

2.5 BEEINFLUSSUNG DES SCHLAFES DURCH BENZODIAZEPINDERIVATE

Klagen Patienten über Schlaflosigkeit, so bleibt häufig die einzige Reaktion des Arztes der Griff zum Rezeptblock und die Verordnung von Schlafmitteln, wohlwissend, daß diese rein symptomatisch wirken und auch alternative Behandlungsformen zur Verfügung stehen.

Zwei Tranquilizer werden als Hypnotica herausgestellt: NITRAZEPAM (Mogadan^{R}) und FLURAZEPAM (Dalmadorm^{R}). Daß dies wohl eher aus verkaufstechnischen Gründen als aus einer den anderen Benzodiazepinen gegenüber überlegenen hypnotischen Wirkung geschieht wurde bereits angesprochen. (s.S. 15)
So preist denn auch die Firma Wyeth ihr Präparat Praxiten^{R} in der 3-fach Dosis (Praxiten forte^{R}) als Schlafmittel an. (151) Hoffmann-La Roche verspricht dem Patienten bei abendlicher Einnahme von Librium^{R} "Schlaf durch Entspannung". Auch mit Adumbran^{R} (Fa. Thomae) kann man laut Anzeige "Ruhe für die Nacht gewinnen".
Die Firma Mack (Tranxilium^{R}) nennt vier entscheidende Effekte für einen erfolgreichen Tranquilizer: Reizgelöste Schlafanbahnung, entspannte Ruhe bei Nacht, angstfreie Frische am Morgen und souveräne Gelassenheit für den ganzen Tag. (151)
Neben Mogadan^{R} und Dalmadorm^{R} wird also auch bei zahlreichen weiteren Benzodiazepinderivaten von den Herstellern die hypnotische Wirkkomponente hervorgehoben und die Präparate als Schlafmittel empfohlen.

Aus einem weiteren Grund ist die besondere Herausstellung von FLURAZEPAM und NITRAZEPAM nicht verständlich: Im Gegensatz zu Präparaten mit einer relativ kurzen Halbwertszeit wie z.B. OXAZEPAM und LORAZEPAM von 5 - 20 Stunden zeichnen sich FLURAZEPAM, NITRAZEPAM aber auch DIAZEPAM durch Halbwertszeiten von 1 - 8 Tagen aus, je nach der Struktur ihrer psychoaktiven Mataboliten. (146)
Durch den Akkumulationseffekt bestehen am 7. - 8. Morgen nach Beginn der Einnahme 4 - 6-fach höhere Blutspiegel als am ersten Morgen nach der Applikation. (153)

PHARMAKOKINETIK EINIGER TRANQUILIZER (178)

Substanzen (Handelsnamen)	Tagesdosen (mg)	Kumulationsgefahr	Halbwertszeit bei wiederholter Gabe (Std.)
Librium	10 - 50		
Valium	5 - 30		
Nobrium	5 - 30	++++	50 - 150
Demetrin	10 - 30		
Tranxilium	10 - 30		
Frisium	10 - 30	++	40 - 50
Adumbran	20 - 50	-	5 - 12
Praxiten			
Lexotanil	3 - 24	(+)	12 - 24
Tavor	2 - 7,5	(+)	12 - 24
Dalmadorm	15 - 60	++++	50 - 150
Mogadan	5 - 10	(+)	12 - 24

Tab.: 4 (Modifiziert nach Schönhofer)

Unter FLURAZEPAM - Einnahme (Dalmadorm^{R}) kommt es darüberhinaus zu einer Störung der psychomotorischen Leistungen.

Besonders bei Kombination mit Alkohol führt dies am Tag nach der Einnahme des Präparats zu Koordinationsstörungen. (153) Auch die Dosierung von FLURAZEPAM in Form der sich im Handel befindlichen 30 mg Tablette scheint zu hoch. Vergleichende Untersuchungen im Schlaflabor zeigten, daß eine halbe Tablette (15 mg) in Bezug auf die elektroenzephalographisch meßbare Schlafqualität einer 30 mg Dosis gleichwertig ist. (153)

1968 nahmen rund 9 % der Bevölkerung in der Bundesrepublik ein Schlafmittel ein. (47) Inzwischen wird die Zahl derer, die sporadisch unter Schlafstörungen leiden, auf beinahe 50 % geschätzt, rund 30 % der Bevölkerung leiden ständig darunter. (70) Diese Gegebenheiten tragen sicherlich zum steil ansteigenden Tranquilizerverbrauch bei.
Schlaflosigkeit und Schlafstörungen sind von komplexer Natur und differentialdiagnostisch oft nur schwer zu deuten. Verschiedenste Ursachen können zugrunde liegen.
Von den organisch bedingten sind die kardialen Ursachen in erster Linie zu nennen. Bei der Herzinsuffizienz verhindert die Dyspnoe den normalen Eintritt des Schlafzustandes, die Nykturie unterbricht den Schlaf.
Angina pectoris Anfälle, nächtlicher Husten und Schmerzen verschiedenster Genese sind einem ungestörten Schlafablauf ebenfalls sehr abträglich. Bei Schilddrüsenüberfunktion und auch im Klimakterium werden endokrin bedingte Schlafstörungen angetroffen.
Spät genossener Kaffee oder Tee wie auch entsprechende Psychopharmaka können als Ursache wirken. Am häufigsten ist Schlaf-

losigkeit jedoch psychogen. (179)
Hierbei handelt es sich nicht um Erkrankungen im eigentlichen Sinn, sondern eher um die Folge von psychischer Belastungen, Überforderung und bestehenden Konflikten.

Jedes Schlafmittel verändert die Schlafqualität. Wie schwer diese qualitativen Veränderungen zu objektivieren sind wird durch die unterschiedlichen Ergebnisse der einzelnen Untersuchungen deutlich.
Einschlägige Daten werden in sog. Schlaflabors gewonnen, wo bei gesunden Versuchspersonen nach Tranquilizermedikamentation während des Schlafs ein Dauer-EEG abgeleitet wird.
Aus diesem sind Länge und Periodik der einzelnen Schlafphasen abzulesen. Schlafphasen, in denen geträumt wird, sind mit schnellen Augenbewegungen verbunden (REM = rapid eye Movements) und werden deshalb als REM - Phasen bezeichnet. Sie machen ca. 25 % der Schlafdauer (bei Neugeborenen 50 %) aus und treten cyklisch mit einer jeweiligen Dauer zwischen 13 und 27 Minuten 5 mal/Nacht auf. (160)
Nach selektiv-experimenteller Verhinderung dieser REM-Phasen, die für die Erholung während des Schlafs sehr wichtig sind, traten Halluzinationen bei den Versuchspersonen auf. (161)
Zwischen den REM-Phasen liegen die wesentlich längeren NREM-(no rapid eye movement) Phasen, in denen nicht geträumt wird. Man unterteilt sie in vier Stadien unterschiedlicher Schlaftiefe, die in einer bestimmten Reihenfolge durchlaufen werden und dann in den REM-Schlaf übergehen.
Die einzelnen Schlafstadien charakterisieren sich durch unterschiedliche EEG-Wellen-Verläufe. (43)

Nun konnte von verschiedenen Untersuchern gezeigt werden, daß die Einnahme von Benzodiazepinderivaten die Länge des Schlafstadiums 4 (Tiefschlafphase) verringert. (70-72,154, 155) In dieser Schlafphase wird besonders viel STH (Wachstumshormon) ausgeschüttet, das als Stoffwechselhormon eine anabole, lipolytische und insulinantagonistische Wirkung entfaltet. (162) Ob die reduzierte Gesamtdauer des Tiefschlafs Langzeitwirkungen nach sich zieht ist bisher nicht bekannt.

Nach einer Untersuchung von Freebury et al (180), die an 66 Patienten mit der Diagnose Herzinfakt durchgeführt wurde, scheint es möglich, daß Minor Tranquilizer den STH-Spiegel im Serum senken. In der Zeit nach dem Infarkt wurden bei den Patienten für 2 Jahre Parameter wie Appetit, Medikamenteneinnahme, Serumspiegel von Cortison STH u.a. registriert. Nach dieser Zeit kam die Forschergruppe zu folgendem Resultat: Die Patienten, die noch am Leben waren, zeichneten sich vergleichsweise durch besseren Appetit, größeren Tranquilizerkonsum und niedrigere Serum - STH Spiegel gegenüber den 19 Patienten aus, die verstorben waren. Neben den Auswirkungen auf den Tiefschlaf und, wie oben gezeigt, möglicherweise auch auf die STH - Ausschüttung, wurde in den Untersuchungen auch eine Beeinträchtigung der Länge der REM - Phasen durch die Benzodiazepinderivate festgestellt. Deren quantitative Verringerung während des Schlafes wird je nach Benzodiazepinderivat und Untersucher verschieden beurteilt:

BEEINFLUSSUNG DES REM - SCHLAFES DURCH BENZODIAZEPINDERIVATE

Präparat	Handelsname	Literaturstelle keine V./Verkürzung	
DIAZEPAM	Valium	72,158	
NITRAZEPAM	Mogadan		71,158
FLURAZEPAM	Dalmadorm	72,158	159
OXAZEPAM	Adumbran,Praxiten		158
CHLORDIAZEPOXID	Librium	72	158
BROMAZEPAM	Lexotanil		71
CHLORAZEPAT	Tranxilium		158

Tab. 5

Hierbei erscheint bemerkenswert, daß zumindest bei zwei Präparaten, nämlich FLURAZEPAM und CHLORDIAZEPOXID, gegensätzliche Resultate bzgl. deren Wirkung auf die Länge des REM-Schlafs erzielt wurden.

Die als Hypotika deklarierten Präparate FLURAZEPAM und NITRAZEPAM scheinen beide den REM-Schlaf zu vermindern, was im Fall des FLURAZEPAM bei einer gleichzeitigen Kumulationsneigung dieses Präparats (s.S. 32) nicht unbedingt für dessen Einsatz als Hypnotikum spricht.

Gaillard und Phelippeau (156) untersuchten am Beispiel des FLUNITRAZEPAM die Veränderungen des Trauminhalts unter Bezodiazepin-Medikation im Gegensatz zu den Trauminhalten bei Einnahme eines Placebos.

Es fanden sich im ersteren Fall vermehrt verbale und physische Aggressivität, insgesamt mehr unerfreuliche Traumthemen und mehr sexuell gefärbte Trauminhalte. Die Autoren halten es für möglich, daß die enthemmende Wirkung des Präparats und eine Beeinflussung des dopaminergen und serotinergen Systems hierbei eine Rolle spielen.

Kales (72) berichtet über eine Zunahme des REM-Schlafes wenn Medikamente, die diesen reduzieren, abgesetzt werden. Dieser "Rebound-Effekt" sei, besonders bei ängstlichen Personen, oft kombiniert mit vermehrtem Träumen, Albträumen und Schlaflosigkeit, was zur weiteren Einnahme der Medikamente bis hin zur Abhängigkeit führen könne.

In unserer Untersuchung hatten 15,5 % der befragten Ärzte bestätigt, daß es nach ihrer eigenen Praxiserfahrung zu negativen Einwirkungen auf den Schlaf durch Tranquilizer kommen kann, wohingegen 84,5 % derartiges nicht festgestellt hatten.

75,9 % zeigten sich über diese mögliche Nebenwirkung nicht informiert, während 24,1 % davon wußten.

2.6 WIRKUNGEN AUF GEDÄCHNIS UND LERNFÄHIGKEIT

In experimentellen Untersuchungen wiesen Sinz und Meyer (163) nach, daß es unter Benzodiazepinen zu negativen Einwirkungen auf den Lernprozeß und das Kurzzeitgedächnis kommt.

Sie interpretieren dies als eine Folge der durch die Pharmaka veränderten Funktion des Hippocampus, wobei es zu einem Ungleichgewicht der Differenzierungs- und Konsolidierungsprozeße komme. Dies zeigt sich neben anderen Erscheinungen im Auftreten von Gedächnislücken.

George und Dundee (147) konnten Amnesien bei gesunden Patientinnen nachweisen, denen bei kleinen gynäkologischen Eingriffen als Praemedikation DIAZEPAM (10-20 mg), FLUNITRAZEPAM (1-2 mg) oder LORAZEPAM (4 mg) i.v. verabreicht wurde.

Die Patientinnen bekamen nach der Injektion über einen Zeitraum von 60, 90 oder 270 Minuten zehn Postkarten gezeigt. Länge und Verlauf der Amnesie wurden anhand der wiedererkannten Postkarten bestimmt. Die Untersucher kamen zu folgendem Ergebnis: Die Amnesien unter DIAZEPAM und FLUNITRAZEPAM beginnen unmittelbar nach der Injektion und halten ca. eine Stunde an. Unter LORAZEPAM setzt ihr Beginn später ein, hält dafür aber längere Zeit (bis zu 4 h) an.

2.7 PARADOXE REAKTIONEN UND AGGRESSIVES VERHALTEN NACH TRANQUILIZEREINNAHME

Wenn eine Frau nach zwanzigjähriger Ehe das erste Mal ihrem Mann gegenüber tätlich wird, die Wohnungsfenster zertrümmert und zum selben Zeitpunkt bei ihr eine Tranquilizertherapie begonnen wurde, so sollte der behandelte Arzt hellhörig werden. Ein solcher Fall wurde im Jahr 1960 berichtet. (76) Inzwischen wurden weitere Fallstudien über diese von den Herstellern als paradox bezeichnete Reaktion veröffentlicht. (77,152, 49,78,79)

Paradox erscheinen solche Reaktionen insofern, als an Stelle des zu erwartenden, sedativen Effekts des Tranquilizers das Gegenteil eintrifft: Die Patienten verhalten sich aggressiv und ruhelos, sind euphorisch und zeigen ein agitiertes Verhalten.

Cor De Hart (77) beklagt, daß Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie wie Blutdrucksenkung, Hautausschläge und Zittern bemerkt werden, Verhaltensänderungen aber oft unbeachtet bleiben. Seiner Ansicht nach können Reaktionen auftreten, die den Patienten wie einen ängstlichen oder hysterischen Neurotiker erscheinen lassen. Valium^{R} könne Euphorie und Agitiertheit, Librium^{R} eine stimulierende Wirkung entfalten. Auch Mattke (152) berichtet von Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie, die sich in starker Erregung, Überregbarkeit, Reizbarkeit und Wutanfällen äußern, selten auch zu deliraten Zuständen und Krampfanfällen führen können.
Greenblatt (49) erwähnt ein paradoxex Zunehmen der Aggressivität unter bestimmten Umständen während der Benzodiazepinbehandlung. Zucker (78) beschreibt eine Patientin, die nach längerer Einnahme von OXAZEPAM (Adumbran^{R}, Praxiten^{R}) völlig entgegen ihrem sonstigen Verhalten eine heftige Auseinandersetzung mit ihrem Mann hatte. Eine andere Patientin erlebte eine gravierende Verhaltensänderung gegenüber ihrer Familie. Auch in norwegischen Veröffentlichungen wurde über paradoxe psychische Effekte nach Benzodiazepinbehandlung berichtet.(79)

Bemerkenswert scheinen diese Berichte vor allem deshalb, weil in den beschriebenen Fällen genau das Gegenteil der gewünschten Wirkung erzielt wurde.
In der Praxis des niedergelassenen Arztes können dererlei ungewollte Effekte auf Grund der zwangsläufig eingeschränkten Überwachung des Patienten unbemerkt bleiben und dem Patienten eher schaden als nützen.

Die anxiolytische Komponente im Wirkungsspektrum der Tranquilizer zwingt in entsprechend gelagerten Fällen zu einer vorsichtigen Anwendung: Einerseits mildert sie die zu therapierenden Angstgefühle des Patienten. Zum anderen befähigt sie den Patienten möglicherweise zu Handlungen, die ihm aufgrund seiner Ängste sonst nicht möglich gewesen wären. Kellet (81) berichtet von drei Patientinnen, die diazepamabhängig waren und über 50 mg/die erhielten. Einziges Ergebnis der DIAZEPAM-Behandlung: Die Zahl der Suicidversuche (Autoaggressive Akte) nahm zu.

Im Tierversuch mit Mäusen traten nach Librium^{R}-Gabe die bekannten Erscheinungen wie Muskelrelaxation, Sedation und eine Abnahme des aggressiven Verhaltens auf, vorausgesetzt, die Tiere wurden einzeln gehalten. Wurde einer Gruppe von Tieren Librium^{R} zugeführt und befanden sie sich zusammen in einem Käfig, so nahm aggressives Verhalten unvermittelt zu und die Mortität lag deutlich höher als bei einer unbehandelten Kontrollgruppe. (83)
Der Frage der Vermehrung (hetero) aggressiven Verhaltens wurde jedoch nicht nur im Tierversuch nachgegangen:
In 3-Mann-Gruppen mit männlichen Freiwilligen untersuchten Salzman und Mitarb. (82) die Auswirkung von Librium^{R} auf "affectiv and behavioral hostility" in einem "social interactive setting." Feindseligkeit wurde als ein gedanklicher, verbaler oder physischer Akt definiert, dessen Ziel eine Verletzung oder Herabsetzung einer anderen Person ist. Die

Untersucher fanden heraus, daß die mit Librium^{R} behandelten Personen immer dann ein feindseligeres Verhalten als die Gruppenpartner zeigten, wenn die Gruppe einem frustrierenden Reiz Vorgabe falscher Informationen ausgesetzt wurde. Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß feindseliges Verhalten des Patienten während einer Librium^{R}-Behandlung innerhalb von Gruppen auf Frustrationsreize hin zunimmt. Eine Vermehrung von Feindseligkeit, Zorn, paranoidem Erleben und Angriffslust wurde in Verbindung mit DIAZEPAM und CLONAZEPAM, einem weiteren Benzodiazepinderivat, beobachtet. (82)
Nach paradoxen Wirkungen im Zusammenhang mit der Verordnung von Tranquilizern hatten wir auch in unserer eigenen Untersuchung gefragt. 12,8 % der Ärzte konnten aus ihrer Praxiserfahrung einen Anstoß zu aggressivem Verhalten durch Tranquilizereinnahme bestätigen, 87,2 % hatten diese Erfahrung nicht gemacht.
Aus der Literatur war 28,2 % der Ärzte diese mögliche Nebenwirkung bekannt, 71,8 % waren nicht darüber informiert.

2.8 ANTICHOLINERGE WIRKUNG DER BENZODIAZEPINDERIVATE

Der genaue Wirkungsmechanismus der Minor Tranquilizer ist bisher noch unbekannt. Auch über die Veränderungen, die diese Präparate im Stoffwechsel des Gehirns bewirken, bestehen keine einhelligen, klaren Aussagen. Gewisse Untersuchungsergebnisse weisen jedoch auf eine mögliche anticholinerge Wirkung verschiedener Benzodiazepinderivate hin, wie sie in wesentlich stärkerem Aus-

maß von den Neuroleptica (z.B. Phenothiazine) bekannt ist.

Nach Greenblatt u. Shader (181) gibt es jedoch keinen Beweis dafür, "daß Benzodiazepine eine anticholinerge Potenz von klinischer Relevanz aufweisen."

Trotzdem weist die Fa. Hoffmann La Roche in englischsprachigen Anzeigen auf ein bestehendes Winkelblockglaukom als Kontraindikation für den Einsatz ihres Präperates Valium^{R} hin. (151)

Hyams et al (182) diskutieren am Beispiel eines 54-jährigen Patienten, bei dem beidäugig ein enger Kammerwinkel bestand und der über einen Zeitraum von drei Jahren 20 mg DIAZEPAM täglich eingenommen hatte, einen möglichen Zusammenhang zwischen der DIAZEPAM-Einnahme und dem Auftreten eines Winkelblockglaukoms. Bei Augeninnendruckmessungen in den Jahren 1965, 1968, 1973 und Juni 1974 war der intraokuläre Druck nicht erhöht gewesen. Im Januar 1976 war es zu einer Verschlechterung des Sehvermögens gekommen. Die Untersuchung ergab geschlossene Kammerwinkel in beiden Augen und einen Augeninnendruck von 44 mg Hg rechts und 62 mm Hg links. (Normalwert 20 mm Hg) Der rechte Fundus war unauffällig, während eine deutliche Exkavation mit Atrophie des N. opticus links imponierte. Es wurde eine beidseitige periphere Iridektomie durchgeführt.

Die Gefahr, durch systemisch angewandte, anticholinerge Substanzen eine Augeninnendruckerhöhung auch bei engem Kammerwinkel hervorzurufen wird von den Verfassern insgesamt als außerordentlich gering eingeschätzt.

Unsere eigene Befragung ergab folgende Ergebnisse: Eine leicht anticholinerge Wirkung der Benzodiazepinderivate (Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, Obstipation) war immerhin 44,3 % der befragten Ärzte aus eigener Praxiserfahrung bekannt. 60,8 % kannten diese möglichen Nebenwirkungen aus dem Literaturstudium, knapp vierzig Prozent nicht.

2.9 LIBIDOBEEINFLUSSUNG DURCH BENZODIAZEPINERIVATE

Wie bereits berichtet werden von den Ärzten Tranquilizer am häufigsten Patienten im Alter zwischen 40 und 60 Jahren verordnet. In diesem Lebensabschnitt verursachen oft vielerlei Faktoren (Stressoren jeglicher Art, Nikotin, Alkohol, Medikamente u.a.a. Anti-Hypertensiva) neben einer gewissen physiologischen eine zusätzliche Dämpfung der Libido. Wie nun der Sedationseffekt der Tranquilizer das Sexualverhalten beeinflussen kann wird von Coper (84) folgendermaßen beurteilt:

"CHLORDIAZEPOXID (Librium^{R}) und wahrscheinlich auch DIAZEPAM (Valium^{R}) können sowohl Libido als auch Potenz im Sinne einer Dämpfung beeinflussen. Dieser Effekt ist als Begleitwirkung der Therapie anzusehen; er ist reversibel. Mit einer die Medikation überdauernden Störung ist nicht zu rechnen."

Obwohl über diese Nebenwirkung der Tranquilizertherapie in der Literatur wenig berichtet wird, beobachten 30,7 % der von uns befragten Ärzte ein Nachlassen der Libido unter Tranquilizern, während 69,3 % dies nicht registrierten.
Von der Literaturerkenntnis her war 42,8 % der Befragten diese mögliche Nebenwirkung bekannt, 57,2 % hatten nichts darüber gelesen.

2.10 TERATOGENE WIRKUNG

Medikamente, die, wie die Benzodiazepinderivate, derart häufig verordnet werden, müssen bezüglich möglicher teratogener Effekte sehr kritisch betrachtet werden. Die Hoffmann-La Roche AG verzeichnet in ihrem Sammelreferat B Valium Roche in 8 zitierten Untersuchungen an Neugeborenen keine Mißbildungen nach Einnahme von Valium^{R} durch die Mütter in den ersten 3 Schwangerschaftsmonaten. (13)
Inzwischen wurde in einer großangelegten, prospektiven Längsschnittstudie in Kalifornien mit Hilfe eines "computerisierten" Systems zur Erfassung ärztlicher Arzneimittelverordnungen und ihrer Auswirkungen Schwangerschaft und Kindheitsentwicklung von 19 044 Lebendgeborenen in den ersten 5 Lebensjahren beobachtet. Die ermittelten Daten geben Anlaß zur Annahme, daß Minor Tranquilizer in der Frühphase der Schwangerschaft (innerhalb der ersten 42 Tage) die Rate schwerer, angeborener Mißbildungen im Vergleich zur arzneimittelfreien Kontrollgruppe um mehr als das Vierfache erhöhen. (86)

In Finnland ergaben Detailanalysen, daß nach Einnahme von Benzodiazepinderivaten eine statistisch signifikante grössere Häufigkeit von Gesichtsspalten bei ihren Kinder verzeichnet werden mußte. (87)

In Norwegen wurden von 1967-1971 insgesamt 111 Kinder mit oralen Gesichtsspalten behandelt. Die DIAZEPAM-Einnahmehäufigkeit der Mütter während des 1. Trimenons war laut nachträglicher Befragung sechsmal größer als bei einer Kontrollgruppe gesunder Kinder. (88)

Seit Herbst 1975 müssen Benzodiazepin- und Meprobamattranquilizer in den USA besondere Packungsaufdrucke tragen, die einen Warnhinweis über einen möglichen Zusammenhang der Tabletteneinnahme in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft und angeborene kindliche Mißbildungen enthalten. (57)
In unserer Befragung ordneten 6,6 % der Ärzte in der eigenen Praxis vorgekommene, teratogene Schäden der Einnahme von Tranquilizern zu, während 93,4 % diese Erfahrung nicht gemacht hatten. 39,7 % der Befragten wußten aus dem Literaturstudium von möglichen teratogenen Nebenwirkungen, 60,3 % nichts.
Die o.g. Untersuchungsergebnisse werden in einer Untersuchung der deutschen Forschungsgemeinschaft vom Mai 1976 bestritten. (192) Es heißt dort: "Es ergibt sich also kein Anhaltspunkt für eine Gefährdung des Kindes durch Einnahme von DIAZEPAM während der Schwangerschaft." (s. Anhang - Briefwechsel mit der Fa. Hoffmann La Roche)

2.11 LEUKOPENIE NACH BENZODIAZEPIN - DERIVATEN

Die Beeinträchtigung des blutbildenden Systems durch Medikamente ist eine gefürchtete Nebenwirkung der Therapie, besonders bei Präparaten wie z.B. Chloramphenicol oder Aminophenazon. (164) Vergleichbare Nebenwirkungen von Benzodiazepinderivaten wurden bisher extrem selten beschrieben. Dennoch berichtet Haerten (142) über einen 44-jährigen Patienten, bei dem es nach Applikation von 3 x 10 mg OXAZEPAM (Adumbran^{R}, Praxiten^{R}) über 16 Tage zu einer akuten Leukopenie kam, wobei die Leukozytenzahl sich 4 Tage nach Absetzen des Präparats wieder normalisiert hatte und nach erneuter Gabe ein weiteres Mal abfiel.

Anläßlich der Behandlung eines Rezidivs der zu Grunde liegenden Endokarditis lenta trat bei demselben Patienten nach mehrmaliger abendlicher Gabe von DIAZEPAM wieder ein Abfall der weißen Blutkörperchen auf Werte unter 1700/mm^{3} auf.

Haerten ordnet diese Nebenwirkungen eindeutig der Gabe der Benzodiazepinderivate zu. Er gibt zu bedenken, daß DIAZEPAM im Organismus zu OXAZEPAM metabolisiert wird und verweist auf Berichte über Leukopenien nach CHLORDIAZEPOXID.

In unserer Untersuchung zeigten sich 18,2 % der befragten Ärzte aus dem Literaturstudium über die Möglichkeit einer Agranulocytose informiert während 81,8 % nichts darüber bekannt war. 2,4 % der Ärzte kannten diese Nebenwirkung aus eigener Erfahrung, 97,6 % nicht.

2.12 ABUSUS, GEWÖHNUNG, ABHÄNGIGKEIT, ENTZUGSERSCHEINUNGEN

Wie bereits dargestellt stieg der Verbrauch von Benzodiazepintranquilizern seit deren Einführung Anfang der 60-er Jahre steil an.

Die öffentlichen Apotheken in der Bundesrepublik verzeichneten in den Jahren 1965 - 1979 eine Umsatzsteigerung von mehr als 460 % bei Benzodiazepintranquilizern.

Diese Zunahme des Tranquilizerverbrauchs ist weltweit vor allem aber in den hochindustrialisierten Staaten zu beobachten. (163)

Für Blackwell (117) stellt sich bei diesen Zuwachsraten die Frage des Mißbrauchs. Auch Freyhan (85) sieht keinen Anhalt für eine Zunahme von psychiatrischen Erkrankungen in einer Größenordnung, die die astronomische Verbrauchssteigerung erklären ließe.

In der von uns durchgeführten Untersuchungen bestätigten 57,1 % = 205 der befragten Ärzte ein Ansteigen des Tranquilizerverbrauchs unter ihren Patienten in den letzten Jahren. Einen Anstieg des Konsums seit z w e i Jahren beobachteten 48,2 Prozent der letzteren, seit v i e r Jahren 39,4 Prozent, seit s e c h s Jahren 6,7 Prozent und seit a c h t Jahren 5,7 Prozent.

Kurz nach der Einführung von Chlordiazepoxid (Librium^{R}) und DIAZEPAM (Valium^{R}) 1960 bzw. 1963 wurden zahlreiche Untersuchungen über Wirkungsspektrum und eventuelle Nebenwirkungen dieser Präparate durchgeführt. Suchterzeugende Eigenschaften wurden jedoch beispielsweise dem

DIAZEPAM in mehr als 20 Publikationen, die zwischen 1961 und 1963 erschienen, abgesprochen. (Zusf. 90) In keiner jener Arbeiten erscheinen Untersuchungsparameter und Länge des Untersuchungszeitraums geeignet, um die Frage einer eventuellen Abhängigkeit von diesen Stoffen klar verneinen zu können.

Welches sind nun die Symtome einer Drogenabhängigkeit?

Unter Drogenabhängigkeit wird ein Zustand psychischer oder psychischer und physischer Abhängigkeit von einem Stoff mit zentral-nervöser Wirkung verstanden. (s.a. Schrappe, O. 196)

Die psychische Abhängigkeit beinhaltet ein sehr starkes Verlangen, die Einnahme eines Stoffes fortzusetzen und sich diesen um jeden Preis zu beschaffen.

Die physische Abhängigkeit ist erkennbar:

1.) Am Auftreten von körperlichen Entzugssyndromen bei Unterbrechung oder auch nur Reduzierung des Drogengebrauchs.

2.) An der Entwicklung von Gewöhnung oder Toleranz: die Menge des zugeführten Stoffes muß gesteigert werden, um gleichbleibende Effekte zu erzielen.

Beide Arten der Abhängigkeit können nach Einnahme von Benzodiazepinderivaten auftreten. (Es wird hier auf Mattke (47) Bezug genommen) In der Literatur wird in zahlreichen Veröffentlichungen über eine Drogenabhängigkeit von Benzodiazepinen berichtet.

Nachfolgend sind Fallberichte denjenigen Präparaten nachgeordnet, bei denen bisher über ein Suchtpotential berichtet wurde.

Fallstudien über Abhängigkeit und Entzugserscheinungen sind bisher bekannt über:

Präparatname	Literaturstelle
Valium®	90,95,97,100,104,106,108-113,115,116,143,185
Librium®	91,93,104,109
Mogadan®	104,109,114
Adumbran®, Praxiten®	107,183,184
Lexotanil®	186
Dalmadorm®	143

Die überwiegende Zahl der Untersuchungen und Fallstudien berichtet über eine Valiumabhängigkeit. Dies ist wohl mit der Tatsache zu erklären, daß Valium® bis zum Jahr 1975 der mit Abstand meistverkaufte und eingenommene Minor Tranquilizer war. (s.Tab. 1)

So verkauften die öffentlichen Apotheken in der Bundesrepublik noch 1971 mehr Valiumtabletten als die Summe sämtlicher, anderer Benzodiazepinderivate zusammen ausmachte. (Tab.1)

Abhängigkeit von diesen Präparaten mit entsprechenden Entzugserscheinungen wurde in einer zunehmenden Zahl von Veröffentlichungen registriert.

Dabei traten die Entzugserscheinungen beim Absetzen der Präparate nicht nur nach Dosissteigerungen auf das Vielfache der Normaldosis auf sondern bereits, wenn "therapeutischen Dosen" über längere Zeit (Tab. 6) eingenommen worden waren.

Die Einnahmedauer, nach der Entzugserscheinungen beim Absetzen auftraten, schwankt zwischen wenigen Monaten und mehreren Jahren.

Tab. 6

Lit. Stelle	Präparat	eingen. Dosis (mg) tgl.	Zeitdauer d. Einn.	Entzugserscheinungen Qualität	Länge
103	Valium	80-120	mehrere Jahre	Zittrige Unruhe Reizbarkeit Schwächegefühl Angst, delirate Erscheinungen	2 - 3 Wochen
106	Valium	90-500	3 Monate	Zittern verwasch. Sprache Ataxie Krampfanfälle	7 Tage
107	Adumbran Praxiten	30 u. mehr	18 Monate	große Unruhe Ängstlichkeit Depressionen	3 Wochen
108	Valium	20-60	15 Monate	Schlaflosigkeit psychomot. Unruhe Angstzustände Schweißausbrüch.	5 Wochen
112	Valium	50	mehrere Monate	Suicidvers.	
113	Valium	40-60	mehrere Jahre	Schwindelgefühl Mattigkeit Halluzinationen Grand-Mal Anf. Schwitzen	8 Wochen
114	Librium Mogadan	40-50	1 Jahr	Depressionen Angstzustände Agitiertheit	Entzug nicht möglich
116	Valium	30	3 Jahre	Grand Mal Anf. Agitiertheit Ängstlichkeit Schwitzen	2-4 Wochen
115	Valium	15	6 Monate	Schlaflosigkeit Schwitzen Magenkrämpfe	
143	Valium Dalmadorm	70-100	18-24 Mon.	Schlaflosigkeit Angstzustände Disorientierth: Psychose	17 Tage

Lit. Stelle	Präparat	eingen. Dosis (mg) tgl.	Zeitdauer d. Einn.	Entzugserscheinungen Qualität	Länge
97	Valium	100-160	mehrere Monate	Ängstlichkeit Zittern Somnolenz Krampfanfälle	
186	Lexotanil	36-60	6 Monate	Ängstlichkeit Depressionen Suiciddrohungen	
183	Adumbran Praxiten	45	2 Jahre	Glieder u. - Gelenksteife red. Konzentr.- fähigkeit	
184	Adumbran Praxiten	45-150	2 Jahre	Angstzustände Schlaflosigk. Tremor Schweißaus- brüche	
185	Valium	30-45	20 Monate	Tremor Muskelkrämpfe Gewichtabnahme Sehstörungen	10 Tage
187	Adumbran Praxiten	80-100	mehrere Jahre	Krampfanfall Disorientierth. Aggressivität Sinnestäuschungen Erregung Unruhe	7 Tage

Tab. 6

Bemerkung: Diese Tabelle kann bei der Fülle mittlerweile erschienener Mitteilungen keinem Anspruch auf Vollständigkeit genügen.

Es läßt sich auf Grund der beschriebenen Fälle kein Schwerpunkt bezüglich des Alters oder des Geschlechts ermitteln.

Die Art der Entzugserscheinungen wird von allen Autoren ähnlich beschrieben und umfaßt folgendes Spektrum: (133)
(In der Reihenfolge nach Häufigkeit des Auftretens)

1	Angst	7	delirante Erscheinungen
2	psychomot. Unruhe	8	Halluzinationen
3	Depressionen	9	Hyperventilation
4	Grand Mal Anfälle	10	Suicidversuche
5	Schlaflosigkeit	11	Schwächegefühl
6	Zittern	12	verwaschene Sprache

Wie häufig speziell das DIAZEPAM mißbräuchlich verwendet wird erhellt eine Untersuchung von Rejent: (165)
Bei 2500 Patienten, die unter drogenbedingter Gleichgültigkeit und Benommenheit litten, war DIAZEPAM nach Alkohol die am zweithäufigsten mißbrauchte Droge.
Die Ergebnisse unserer eigenen Untersuchung bestätigen die o.g. Erfahrungen anderer Autoren bzgl. des Suchtpotentials der Benzodiapinderivate:
19,9 % der befragten Ärzte berichteten über Fälle physischer Abhängigkeit mit entsprechenden körperlichen Entzugserscheinungen während 80,1 % derartige Symptome nicht beobachtet hatten. Fälle psychischer Abhängigkeit waren 36,7 % der Ärzte aus eigener Praxiserfahrung heraus bekannt.
Aus dem Literaturstudium waren 69,1 % über die Möglichkeit einer psychischen und 37,1 % über die einer physischen Abhängigkeit unterrichtet.

Wie bereits berichtet beinhaltet die psychische Abhängigkeit ein sehr starkes Verlangen, die Einnahme eines Stoffes fortzusetzen.
So verwundert es auch nicht, daß von Benzodiazepinderivaten abhängige Patienten ihren Arzt in der Absicht aufsuchen, sich ein entsprechendes Präparat verschreiben zu lassen.
Anläßlich einer Befragung von 320 frei praktizierenden Ärzten gab jeder vierte der Kollegen an, daß Patienten Druck auf ihn ausgeübt hätten, um ein Tranquilizer-Rezept zu bekommen. (89)

In der von uns durchgeführten Untersuchung bestätigen 23,6 Prozent (N = 372) der befragten Ärzte, daß die meisten Patienten von sich aus um die Verschreibung eines bestimmten Tranquilizerpräparates bitten.
Weitere 9,8 Prozent der Befragten konstatierten, daß die Verordnung eines Tranquilizers gleich häufig von ihnen selbst ausgehe wie von den Patienten. 66,6 Prozent meinten, die Medikation sei meist auf ihre eigene Initiative zurückzuführen.
Die Verordnung von Tranquilizer über einen längeren Zeitraum kann zu Abhängigkeit führen und diese wiederum einen langen Einnahmezeitraum verursachen.
Deshalb interessierten wir uns auch für Länge und Häufigkeit der Behandlungszeiträume und kamen zu folgenden Ergebnissen: (eine über ein Jahr dauernde Behandlung z. B. wird von 22 Prozent der Ärzte häufig, von 55,9 Prozent selten und von 22,1 Prozent nie durchgeführt)

Tab. 7

Behandlungsdauer (Angaben in %)	häufig	selten	nie
1 bis 2 Wochen	31,4	45,4	23,2
2 bis 4 Wochen	43,5	50,4	6,1
4 bis 6 Wochen	50,7	44,2	5,1
1 halbes Jahr	38,9	51,6	9,5
1 Jahr	22,0	55,9	22,1
länger als 1 Jahr	25,0	45,9	29,1

Hierbei scheint bemerkenswert daß immerhin 25 Prozent der Befragten die Behandlung häufig länger als 1 Jahr durchführen und fast 40 Prozent häufig über ein halbes Jahr hin Tranquilizer verordnen. (Tab. 7)

In der Literatur finden sich Untersuchungsergebnisse die darauf hinweisen, daß Benzodiazepinderivate eine ENZYMINDUKTION bewirken können: So fanden Covi und Mitarb. (115) nach 10 - 14 Wochen Behandlung eine erneute Zunahme der Beschwerden bei Patienten, die eine genau festgesetzte, gleichbleibende Dosis von Librium^{R} erhielten.

Schrappe (27) berichtet, daß es bei Anwendung von LORAZEPAM (Tavor^{R}) zu einer diskreten Aktivitätszunahme des Fremdstoffes abbauenden Fermentsystems der Leber kommen kann.

In einer anderen Studie bestimmten Kanto und Mitarb. (118) die Plasmaspiegel von Valium^{R} und seiner Metaboliten nach akuter und chronischer Verabreichung.

Es zeigte sich, daß Valium^{R} und seine Metaboliten nach 6-wöchiger Einnahme schneller metabolisiert wurden und zur Erhaltung des anfänglichen Plasmaspiegels eine erhöhte Dosis notwendig war.

Dies würde die zahlreichen Fälle von Diazepam^{R}-Mißbrauch mit Erhöhung der ursprünglich eingenommenen Dosis auf das 2 - 4 fache möglicherweise erklären. (106,108,113,112)
Zum Schluß bliebe noch anzumerken, daß v. Zerssen und Mitarb. (119) die Hypothese einer Gehirnatrophie bei Drogenabhängigen (Schlafmittel,- Tranquilizern- und Analgeticamißbrauch) untersuchten.
Der laterale Diameter des 3. Ventrikels wurde echoenzephalographisch vermessen und die Werte mit einer Kontrollgruppe verglichen. Es fand sich eine höchst signifikante (p<0.001) Vergrößerung des Ventrikels bei 30 der 34 Probanden.

3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wenn man die Reihe der bisher angeführten, bei der Tranquilizertherapie bereits beobachteten Nebenwirkungen betrachtet und mit den Nebenwirkungshinweisen der deutschsprachigen Präparatinformationen vergleicht, so fällt die Diskrepanz der beiden Datenpools auf. Dies verblüfft um so mehr, als diese möglichen Nebenwirkungen und noch andere mehr den Herstellerfirmen sehr wohl bekannt sein müßten.(s.Anhang) So wird in amerikanischen Werbeanzeigen für Librium^{R} und Valium^{R} halbseitig und teilweise fettgedruckt auf mögliche Therapiefolgen wie Fruchtschädigung, Sucht, Entzugssymtome, Schlafstörungen, Angst, Libidoveränderungen etc. hingewiesen. (133) Bei einer Langzeitbehandlung werden periodische Blutbildbestimmungen (Gefahr einer Neutropenie) und Kontrolle der Leberenzyme angeraten. Die Informationen über diese doch recht gravierenden, unerwünschten Folgen der Tranquilizer-Einnahme werden deutschen Ärzten und Patienten vorenthalten. (s. Anhang)

Nun kann man sagen, daß diese Nebenwirkungen ja nur vereinzelt auftreten und deshalb vernachläßigt werden können. Dem steht dreierlei entgegen:

1.) Bei der ungeheuren Verbreitung der Tranquilizer kann niemand genau abschätzen, wie häufig diese Nebenwirkungen auftreten.

2.) Wenn sie auftreten, wird der behandelnde Arzt sie nur selten in Zusammenhang mit den auslösenden Tranquilizern bringen, weil er sie für harmlos und fast nebenwirkungsfrei hält.

3.) Benzodiazepine greifen im Sinn einer Dämpfung am limbischen System an. (166) Dieser noch wenig erforschte Teil des Großhirns erfüllt zahlreiche, überaus komplizierte, teils koordinative, meist vegetative Funktionen. Unerwünschte Wirkungen bei einem medikamentösen Eingriff in dieses System sind nur schwer zu objektivieren, betreffen sie doch solch schwierig zu beurteilende Parameter wie die affektive Färbung des Gesamtverhaltens, Äußerungen der Annahme oder Ablehnung, die des Sicherheitsgefühls, der Stumpfheit, der Wut oder der Angst. (127)
Es versteht sich fast von selbst, daß Patienten, die unter Angst und Versagensgefühlen leiden, sich in ihre Probleme noch tiefer verstricken, wenn zusätzlich als Nebenwirkung der Behandlung z. B. ein Nachlassen der Libido und eine Verminderung der Schlafqualität auftreten.
Es liegt also eine große Problematik in der mangelhaften Information und damit in der Verharmlosung möglicher Nebenwirkungen.
Welcher Kenntnisstand über mögliche Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie bei niedergelassenen praktischen Ärzten, Internisten und Gynäkologen besteht, zeigt unsere Befragung. (Tab. 8)

Wir hatten zu diesem Zweck eine Auswahl bereits aufgetretener und in der Literatur beschriebener möglicher Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie aufgelistet und zum einen nach der Literaturkenntnis und zum anderen nach der eigenen Praxiserfahrung dieser unerwünschten Effekte gefragt.
Es zeigt sich, daß gerade schwerwiegende mögliche Nebenwirkungen wie die teratogene Wirkung oder die (wenn auch minimale) Gefahr einer Agranulocytose der Mehrzahl der befragten Ärzte unbekannt war. Auch über mögliche Nebenwirkungen wie

Tab. 8

Mögliche Nebenwirkungen (Angaben in %)	Frage 14 aus Literatur bekannt		Frage 15 eigene Praxiserfahrungen	
	ja	nein	ja	nein
Blutdrucksenkung	62,7	37,3	52,3	47,7
Appetitzunahme	30,6	69,4	27,2	72,8
Psychische Abhängigkeit	69,1	30,9	51,1	48,9
Physische Abhängigkeit	37,1	62,9	24,2	75,8
Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit und Obstipation aufgrund leicht anticholinerger Wirkung	60,8	39,2	44,3	55,7
Verschlechterung der Reaktionsfähigkeit	80,8	19,2	70,9	29,1
Atemdepressive Wirkung, speziell bei Patienten mit vorgeschädigtem Atmungssystem (chron. Bronchitis, Emphysemlunge etc.)	37,0	63,0	14,7	85,3
Möglichkeit einer Agranulocytose	18,2	81,8	2,4	97,6
Nachlassen der Libido	42,8	57,2	30,7	69,3
Anstoß zu aggressivem Verhalten (sog. paradoxe Reaktion)	28,2	71,8	12,8	87,2
Genschädigung	10,8	89,2	0,5	99,5
Organische Hirnschäden bei chronischem Mißbrauch	16,3	83,7	2,7	97,3
Negative Einwirkungen auf den Schlaf	24,1	75,9	15,5	84,5
Teratogene Wirkungen bei Einnahme während der Schwangerschaft	39,7	60,3	6,6	93,4

Libidodämpfung, negative Einwirkungen auf den Schlaf und der Möglichkeit einer physischen Abhängigkeit waren die meisten nicht unterrichtet.Sind aber nicht gerade Libido und "Erholungsschlaf" äußerst wichtige Elemente bei der Wiederherstellung des "seelischen Gleichgewichts"?

Besteht nicht ferner die Gefahr, daß iatrogene, durch Tranquilizer ausgelöste Symptome zwar wahrgenommen, aber nicht mit ihrer Ursache in Zusammenhang gebracht werden können? Besonders bemerkenswert erscheint es, daß Tranquilizer gerade solche Symptome auszulösen im Stande sind, aufgrund derer eine Tranquilizertherapie begonnen wurde. (s.S. 38 ff) "Exzitiertheit", Angst, Halluzinationen, Muskelspasmen, Schlaflosigkeit und Zornausbrüche gelten als paradoxe Reaktionen der Tranquilizertherapie.
Sind diese möglichen Nebenwirkungen aber dem verordnenden Arzt nicht bekannt, so führen sie naturgemäß je nach dem initialen Symptom eher zu einer Dosiserhöhung oder zum Wechsel des Präparats als zu einem Absetzen des Medikaments.

Welchen Einfluß hat nun die mangelhafte Kenntnis möglicher Nebenwirkungen der verschreibenden Ärzte auf die enorme Zunahme des Tranquilizerverbrauchs? Hierzu einige Vorbemerkungen:
In der Praxis des niedergelassenen Arztes zeichnet sich ein Panoramawandel von organischen Erkrankungen zu psychogen ausgelösten oder psychisch mitgeprägten Gesundheitsstörungen ab. (120)
Der Arzt wird mehr und mehr mit Patienten konfrontiert, die den Anforderungen von Beruf, Umwelt, Familie und ihren eigenen Idealen nicht mehr gerecht werden.

Diese fragwürdige Selektion sorgt dafür, daß zwischen 20 und 50 Prozent der Patienten einen praktischen Arzt oder Internisten wegen psychosozialer Störungen oder psychosomatischen Erkrankungen aufsuchen. (120-122, 194)
Um diesen Patienten nicht nur symptomatisch helfen zu können bedarf es einer adäquaten Ausbildung der Ärzte, viel Einfühlungsvermögen und vor allen Dingen Zeit für die Behandlung.

Nur verhältnismäßig wenig niedergelassene Ärzte besitzen eine solche, nicht ausschließlich somatisch orientierte Ausbildung, und für die Patienten bringen gutgemeinte, väterliche Ratschläge oft wenig Hilfe.
Nach eigener Studienerfahrung des Verfassers wird auch die Mehrheit der kommenden Ärztegeneration hier gewiß keine Veränderung bewirken.
Zeit für ein längeres Gespräch mit dem Patienten ist ein Luxusartikel für den Arzt, da dieses von den Krankenkassen nur einmal im Quartal vergütet wird. (167)
Diese scheinen mehr geneigt die Behandlung von Symptomen zu finanzieren((Entwöhnungs-) Kuren, Magenoperationen, Abmagerungskuren, Tonnen von Beruhigungs- Schlaf- und Schmerzmitteln) als die Bekämpfung derer Ursachen, soweit dies möglich wäre.
Repräsentanten der pharmazeutischen Industrie sind sich dieser Sachlage wohl bewußt. Mit großem finanziellem Aufwand wird dem Arzt via Zeitschriftenanzeigen, Ärzteberatern und durch Broschüren die Lösung dieses Problems aufgezeigt: Die Verord-

nung von Tranquilizern.
Wie die pharmazeutische Industrie dabei vorgeht soll am Beispiel eines Konzerns X skiziert werden.
Als Anschauungsmaterial mögen die Besprechungsprogramme der Firmen - Außendienstmitarbeiter" vom Sommer bzw. Herbst 1975 dienen. (s. Anhang)
Darin wird den Mitarbeitern im Juni 1975 mitgeteilt, daß der Umsatz der Monate Februar bis Mai 1975 mit 1,1 Mill. DM / Monat (Jahresumsatz 13,2 Mill. DM) unter den Erwartungen liegt. Es soll vor allem mit Hilfe der Allgemeinärzte eine Steigerung auf monatlich 1,5 Mill. DM (Jahresumsatz 18 Mill. DM) angestrebt werden. Die Steigerungsrate auf dem Tranquilizermarkt (24 Prozent) und konkurrierende Präparate mit hohen Steigerungsraten (Adumbran^{R}, Tranxilium^{R}) werden besonders erwähnt.

Die Mitarbeiter werden ermuntert mit Hilfe von Werbegeschenken und sogenannten Besprechungshilfen den Arzt noch stärker als bisher zu "umwerben" und ihn zur Verschreibung des Präparats X zu bewegen. Daß diese Bemühungen erfolgreich waren zeigen die Umsatzergebnisse der Jahre 1976 und 1977. Gegenüber den Konkurrenzpräparaten konnte eine größere Umsatzsteigerung herbeigeführt werden.
Die Unterlagen lassen befürchten, daß es der pharmazeutischen Industrie weniger um das Wohlbefinden der Patienten als vielmehr um die Erhöhung ihrer Jahresumsätze und die Verbesserung der Marktposition geht.

Die o.g. problematische Situation des Arztes, d. h. beispielsweise seine Hilflosigkeit angesichts der Fülle der auf ihn zukommenden Patienten mit psychovegetativen Beschwerden wird ausgenutzt:
"Reizlösung, Entspannung, angstfreie Frische, souveräne Gelassenheit und Aufwind für die (geplagte) Psyche" winken als Therapieergebnis. Die Behandlung wird angepriesen als "stets preiswert, häufig angezeigt, problemlos dosierbar und problemlos verträglich." (151)
Mögliche, bereits aufgetretene Nebenwirkungen werden nicht angegeben, Arzt und Patient nur unvollständig informiert. Dies ermöglicht aber erst die massenweise Verschreibung dieser Medikamente, zum Teil zwar nicht ohne ungutes Gefühl von Seiten des Arztes aber mit der Überzeugung, daß es sich ja um "problemlos verträgliche" Präparate handelt.
Dieses "ungute Gefühl" bei der (Dauer-) Verschreibung von Tranquilizern spiegelt sich auch in folgendem Resultat unserer Untersuchung wieder: Auf die Frage ob sie Mitgliedern ihrer Familie oder guten Bekannten Tranquilizerpräparate länger als einen Monat verordnen würden, antworteten rund die Hälfte (49,7 % = 180) der befragten Ärzte mit nein.

Ein Übriges zur häufigen Verschreibung der Benzodiazepine trägt das breite Spektrum der mehr als 10 angebotenen Präparate bei. Hat das eine nicht den gewünschten Erfolg so wird das nächste ausprobiert: Ein weiterer Aufschub für den Arzt, sich nicht mit zeitintensiven, unerfreulichen und für ihn oft unlösbaren Problemen auseinandersetzen zu müssen.

Auch von Patientenseite wird dieses Geschehen mitbeeinflußt: So wurde in einer Untersuchung festgestellt, daß kaum ein Arzt heute die Erwartung des Patienten enttäuscht, daß ihm ein Medikament verschrieben wird. (123)
Daß die Verordnung eines Tranquilizers der erste Schritt zu einer Medikamentenabhängigkeit sein kann ist den wenigsten Ärzten bewußt.
Wenn dann später die Patienten mit einem ganz konkreten Präparatswunsch zu ihrem Arzt kommen, wird dieser von 75 Prozent der befragten, niedergelassenen Allgemeinärzte und Internisten erfüllt. (125)
Die Struktur dieser Patientenwünsche ist bekannt: Nach den Schmerzmittel stehen Minor Tranquilizer an zweiter Stelle der Wunschliste.
Dabei muß man sich vergegenwärtigen daß die in freier Praxis tätigen Ärzte weniger als die Hälfte der im Beruf stehenden Mediziner ausmachen. Sie sind es aber, auf die 90 Prozent des Verschreibungsvolumens an Medikamenten entfällt. (126) Betrachtet man nun die eingeschränkten Hilfemöglichkeiten der niedergelassenen gegenüber psychosozialen Störungen oder psychosomatischen Erkrankungen unter dem Blickwinkel des eben Gesagten, so wird die enorme Zunahme an Tranquilizerverschreibungen in den letzten zehn Jahren verständlich.
Wie bereits erwähnt wirken die Benzodiazepinderivate durch Hemmung thalamischer Kerngebiete, besonders aber durch Hemmung des limbischen Systems. Vergleicht man nun die bekannten Funktionen des limbischen Systems mit den bei der Tranquilizertherapie aufgetretenen oder "paradoxen" Erscheinungen so wird mancher Zusammenhang deutlich: (Tab. 9)

FUNKTIONEN DES LIMBISCHEN SYSTEMS (127,128)	MÖGLICHE NEBENWIRKUNGEN DER BENZODIAZEPINTHERAPIE (133)
Empfängt Afferenzen aus allen vegetativ gesteuerten Organen und beeinflußt diese	Appetitzunahme, Blutdrucksenkung, Atemdepression, Libidoverlust, Aggressivität
Es beeinflußt hemmend und bahnend die veg. Kerne im Hypothalamus und die Hormonausschüttung der Hypophyse	
Es steht im Dienst der Nahrungsaufnahme, Verwertung und Ausscheidung,	Appetitzunahme, Harnverhalten, Verstopfung, Inkontinenz
der Ich-Behauptung in der Gruppe bzw. der Aggression und der Arterhaltung	Gruppenverhalten s. S. 38 Libidodämpfung
Es beeinflußt die Grundstimmung und die Aufmerksamkeit	Depression, Müdigkeit, Reaktionsminderung
Durch Reize können Schlucken, Lecken und Defäkation ausgelöst werden	Laryngospasmus, Kehlkopfschmerzen (bei i.v. Appl. v. Valium bei Endoskopien)
Es ist wesentlich für	
Annahme oder Ablehnung,	feindliches Verhalten
Sicherheitsgefühl oder Angst,	Angst
Stumpfheit oder Mut,	Zornausbrüche, aggr. Verhalten
die affektive Färbung von Sinneseindrücken,	Halluzinationen
Zeitsinn und Frischgedächnis.	Verwirrtheit, Amnesie

Tab. 9

Ob Nebenwirkungen dieser Art tatsächlich selten auftreten, oder ob sie einfach angesichts der Schwierigkeit, sie exakt zu messen, unerkannt bleiben, müßte überprüft werden. Eine der wichtigsten Funktionen des limbischen Systems ist zweifelsohne die affektive Färbung des Gesamtverhaltens und der Sinneseindrücke. Benzodiazepinderivate beeinflußen die Art und Weise des Erle-

bens nach Wellhöner (129) folgendermaßen: Sie erzeugen "Gleichmütigkeit bei der Erlebnisperception, Entspanntheit bei der Erlebnisverarbeitung und Ausgeglichenheit bei der Reaktion auf ein Erlebnis oder eine Vorstellung." Damit nehmen sie aber auch, therapeutisch durchaus beabsichtigt, den Leidensdruck von den Patienten. Dieser wiederum ist oft Auslöser und Triebfeder zugleich für eine mögliche Problembewältigung, soweit sie im Bereich des Patienten liegt.

Der Arzt beseitigt mit der Tranquilizertherapie nur Symptome, die Ursachen bleiben bestehen. Stössel (130) vergleicht diese Wirkungsweise mit einer emotionalen Amputation und schreibt: "Welche Konsequenzen dies auf die Dauer für die menschliche Kommunikation hat, läßt sich nur ahnen. .... Sicher ist, daß die oberflächliche Bewältigung von Problemen mit der sanften Gewalt der Psychopharmaka eine Fülle neuer Probleme heraufbeschwört."
Die symptomatische Therapie rein psychosomatischer Krankheiten ist nach Pöldinger (131) nur solange erfolgreich, wie die Medikation fortgesetzt wird. Nach deren Abbruch treten die alten Beschwerden wieder auf. Auch Guthy und Mitarb. (23) stellen fest, daß bei einem Teil ihrer Patienten nach Absetzen von LORAZEPAM (Tavor^{R}) die ursprünglichen Beschwerden wieder auftraten. Sie fordern, wie auch Leube und Höffkes (24), daß die Behandlung mit Tranquilizern ersetzt oder zumindest kombiniert werden müsse mit einer psychotherapeutischen Behandlung, um der Gefahr von Scheinlösungen innerer und äußerer Konflikte zu begegnen.
"Es muß daher," so die Autoren, wie bei allen Tranquilizern mit Nachdruck gefordert werden, daß das Präparat ausschließlich auf ärztliche Verordnung und bei einem Teil der Patienten

nur im Rahmen einer psychotherapeutisch orientierten Behandlungssituation gegeben werden sollte."
Zum Abschluß soll darauf hingewiesen werden, daß diese Idealbehandlung bei dem derzeitigen Zahlenverhältnis von Psychotherapeuten zu in Frage kommenden Patienten nur in wenigen Fällen verwirklicht werden kann. Es ist auch zweifelhaft, ob unsere sozialen und gesellschaftspolitischen Verhältnisse immer die Durchführung einer kausalen, erfolgreichen Therapie ermöglichen würden. Orientiert man sich an den Gegebnheiten, so müssen Kompromisse geschlossen werden. Darunter würde man sich jedoch sicherlich mehr als die alleinige Verordnung von Tranquilizern vorzustellen haben.

4 ALTERNATIVEN ZUR TRANQUILIZERTHERAPIE

Die ungeheure Verbreitung der Tranquilizer macht sie zu einem nicht mehr wegzudenkenden Bestandteil der Pharmakotherapie. Bei der Beherrschung des Status Epilepticus, des Tetanus oder anderer Krampfleiden, als Prämedikation zu Operationen, vor allem aber zu endoskopischen Eingriffen, in der Intensivmedizin, bei Bindegewebeerkrankungen (z.B. M. Bechterew) und vielem anderem mehr leisten die Benzodiazepinderivate hervorragende Dienste. Dabei stehen die muskelrelaxierde und die sedative Wirkkomponente im Vordergrund.
Im weiten Feld der vegetativen Beschwerden (Angstzustände, Störungen der Herz- Kreislauffunktion, des Atmungssystems, des Magen-Darmtraktes, Nervosität, Schlafstörungen etc.) jedoch muß die alleinige, symptomatische Anwendung der Tranquilizer unbefriedigend bleiben.

In der Praxis des niedergelassenen Arztes bieten sich die gezielte psychiatrische Exploration (Ziffer 804 bzw. 806 der Gebührenordnung), das autogene Training und darüberhinaus die Überweisung zu einem Psychotherapeuten oder Psychosomatiker als Alternativen oder zumindest als Kombinationsmöglichkeit an.

In der akuten Konfliktsituation (z.B. aktuelle Suicidalität) scheint das Gespräch des Arztes mit dem Patienten in der notwendigen Ausführlichkeit und Frequenz und eventueller Verwendung eines Tranquilizers für kurze Zeit die gegebene Behandlungsform. Sie wird erschwert durch die relativ schlechte Vergütung und vor allen Dingen die von der Krankenkasse vorgegebene nicht beliebige Wiederholbarkeit.
Das Autogene Training bietet sich als prophylaktische-,therapeutische- und Rehabilitationsmaßnahme an. Es kann von jedem Arzt in Grundzügen schnell erlernt und relativ einfach vermittelt werden. Darüberhinaus kann es vom Patienten selbstständig weitergeführt und angewandt werden. Nur wenige Kontraindikationen (z.B. ausgeprägte psychiatrische Krankheitsbilder, Neigung zu Autismus) sind zu beachten. (105) Die psychotherapeutische respektive psychosomatische Behandlung wird durch zweierlei Gründe auf eine recht kleine Patientenzahl beschränkt:
Zum einen gibt es zu wenig ausgebildete Psychotherapeuten.
Zum anderen sind einem Teil der Ärzte überhaupt keine psychotherapeutischen Beratungsstellen bekannt.
In unserer Untersuchung konnten 30,7 Prozent der Kollegen keine psychotherapeutische Beratungsstelle nennen.

Ob letztendlich dann eine Gespräcbeinzelstherapie oder eine Gruppentherapie, eine mehr analytisch orientierte Therapie oder eine Verhaltenstherapie durchgeführt werden muß wird vom entsprechend ausgebildeten Kollegen entschieden. Insgesamt bleibt festzustellen, daß durchaus praktikable Alternativen zur alleinigen Tranquilizertherapie zur Verfügung stehen, wenn auch nicht in ausreichendem Umfang.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Minor Tranquilizer vom Typ der Benzodiazepinderivate gehören derzeit zu den meistverschriebenen Medikamenten. Sie gelten als problemlos dosierbar und ausgezeichnet verträglich.

Da sie zentral am limbischen System im Sinn einer Dämpfung angreifen sind ihre Wirkungen, gemäß der komplexen Funktion des limbischen Systems, recht vielfältig. Qualität und Ausmaß der Wirkungen und möglichen Nebenwirkungen sind methodisch exakt nur beschränkt meß- und erfaßbar. Da sich die chemische Struktur der Benzodiazepine, ihre Metaboliten, Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen äußerst ähnlich sind, ist aus medizinischer Sicht eine Notwendigkeit für die Vielzahl der angebotenen Präparate nicht gegeben.

Die Zielsetzung dieser Arbeit bestand darin, die möglichen Nebenwirkungen und Kontraindikationen, die von der pharmazeutischen Industrie für ihre Präparate aufgeführt werden, mit den in der Literatur für die Benzodiazepine beschriebenen und aufgetretenen Nebenwirkungen zu vergleichen.

Es zeigt sich, daß im Schrifttum ein wesentlich breiteres Spektrum beobachteter Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie beschrieben wird. Auf viele Nebenwirkungen weisen die Hersteller in den Präparatsinformationen im deutschsprachigem Raum nicht hin. Die gravierendsten, möglichen "side effects" seien hier genannt: Psychische und physische Abhängigkeit, paradoxe Wirkungen, negative Einwirkungen auf den Schlaf, atemdepressive und blutdrucksenkende Wirkung, Minderung von Lern- und

Merkfähigkeit, Nachlassen der Libido, u. a.. Bei Langzeitbehandlungen werden periodische Blutbilduntersuchungen und Kontrolle der Leberenzyme angeraten, da einzelne Berichte über Neutropenie als Nebenwirkungen bekannt wurden.

Darüberhinaus wurde in dieser Arbeit untersucht, wie diejenigen Ärzte, denen der Großteil des Verschreibungsvolumens der Benzodiazepinderivate zuzuordnen ist, die Verschreibung dieser Präparate handhaben, welche Nebenwirkungen ihnen bekannt sind und welche sie in der eigenen Praxis bereits erfahren haben.

Da dies aus der Literatur nicht hervorging, wurden Fragebögen an niedergelassene Allgemeinärzte, Internisten und Gynäkologen in Unterfranken versandt. 372 Bögen (= 52,8 %) wurden zurückgesandt und von uns ausgewertet.

Die in der Literatur beschriebenen Therapiefolgen der Tranquilizertherapie konnten aus eigener Praxiserfahrung von einer unterschiedlich großen Zahl der befragten Ärzte bestätigt werden:

An erster Stelle wurden als Nebenwirkungen, neben der bekannten Verschlechterung der Reaktionsfähigkeit (70,9 %), psychische Abhängigkeit und Blutdrucksenkung von rund 50 % der Ärzte festgestellt. Eine leicht anticholinerge Wirkung (Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Obstipation) bestätigen 44,3 % ein Nachlassen der Libido 30,7 % und Appetitzunahme 27,2 % der befragten Ärzte. Physische Abhängigkeit war 24,2 %, negative Einwirkungen auf den Schlaf 15,5 % der befragten bekannt.

Eine besondere Diskrepanz fand sich beim Vergleich der Nebenwirkungshinweise in amerikanischen und deutschen Werbeanzeigen: In deutschen Anzeigen wird nur auf einen Bruchteil der möglichen Nebenwirkungen hingewiesen.

Insgesamt ist festzustellen, daß Arzt und Patient über mögliche, bereits aufgetretene und teilweise gravierende Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie von der Herstellerseite unzureichend informiert werden.
Deshalb werden die Benzodiazepinderivate weithin als fast nebenwirkungsfrei angesehen.
Dies ist ein Grund für das explosive Zunehmen der Tranquilizerverschreibungen. Andere Ursachen sind eine auch heute noch inadäquate Ausbildung der Ärzte um einer steigenden Zahl psychosozialer und psychosomatischer Krankheitsbilder gerecht werden und die Zunahme der Faktoren, die diese Beschwerden verursachen.
Als Alternativen zur alleinigen Tranquilizertherapie bieten sich das ärztliche Gespräch, die gezielte psychiatrische Exploration, das Autogene Training und die Psychotherapie bzw. Psychosomatik an.
Diese sollten als "Kausaltherapie" öfter in Anspruch genommen werden. Voraussetzungen dafür sind neben der vermehrten Ausbildung psychotherapeutisch geschulter Ärzte das eindeutige Bemühen aller, (Ärzte, Therapiekostenträger, Pharmaindustrie) die rein zudeckende, symptomatische Therapie gegen ein besseres Konzept auszutauschen.

DANKSAGUNG

Rückblickend auf den Werdegang dieser Arbeit möchte ich mich besonders bei Herrn Dr. med. Brückl, dem Vorsitzenden des ärztlichen Bezirksverbandes Unterfranken bedanken, der die Befragung der niedergelassenen Kollegen durch ein Begleitschreiben maßgeblich unterstützte.
All denen, die an der Befragung teilnahmen und ihre Zeit zur Verfügung stellten, bin ich ebenfalls zu Dank verpflichtet.
Ganz herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. D. Wyss für die Überlassung des Themas und die freundliche, unkonventionelle Unterstützung der Fragebogenaktion.

B Aspektpräparate

Marktsituation

Erstmalig nach vier Monaten ist für den Juni ein Ansteigen des Umsatzergebnisses für zu verzeichnen.

Nachdem von Februar bis Mai durchschnittlich 1,1 Mio DM monatlich umgesetzt wurden, liegt das Ergebnis für Juni bei etwa 1,4 Mio DM.

Damit sind wir unserem Ziel, von 1,5 Mio DM pro Monat erheblich näher gekommen. Möglicherweise gelingt es Ihnen, dieses Ziel im Juli bereits zu erreichen.

Mit Sicherheit hat unsere Strategie, neben den überzeugenden Produktvorteilen von Demetrin die gezielten Indikationen anzubieten, zu dieser Steigerung beigetragen. Aus diesem Grunde werden wir diese Strategie fortsetzen und neue Verordnungsmöglichkeiten, die sich aus den Ergebnissen des Feldversuches anbieten, nennen. Es muß uns insbesondere gelingen, den Praktiker mehr als bisher für zu interessieren. Wie Sie wissen, liegt beim Praktiker die Verordnungsrate für weit unter denen der Nervenärzte und Internisten.

Ihnen stehen mit Sicherheit noch einige Exemplare der Gelben Liste zur Verfügung, die Sie im kommenden Besprechungszeitraum an die Ärzten weiterhin abgeben und als "Besprechungshilfe" einsetzen wollen. Für den Besprechungszeitraum ab Oktober wird eine neue attraktive Besprechungshilfe, die mit einem kleinen Werbegeschenk verbunden ist, zur Verfügung stehen.

Verschiebungen innerhalb der Gruppe der führenden Tranquilizer gab es kaum. Die Übersicht bietet sich wie folgt dar:

Valium	Marktanteil (MA)	31,2 %
Adumbran	"	27,5 %
	"	8,4 %
Tranxilium	"	7,8 %
Tavor	"	7,4 %
Praxiten	"	7,0 %
Librium	"	6,4 %
Nobrium	"	1,3 %.

Der Markt der Tranquilizer zeigte in dem Zeitraum bis April 1975 eine Zuwachsrate von 24 %. Unser Ziel, in diesem Jahr einen 10%igen Marktanteil für zu erreichen, ist realistisch. Als besonders ernst zu nehmende Mitbewerber müssen Adumbran und Tranxilium mit sehr hohen Steigerungsraten angesehen werden.

Argumentation

Aus den steigenden Umsatzzahlen im jetzigen Besprechungszeitraum sowie Ihren mündlichen und schriftlichen Berichten geht eines hervor: Unser Konzept, dem Arzt für konkrete Möglichkeiten der Verordnung aufzuzeigen, ist erfolgreich.

So werden wir auch im nächsten Besprechungszeitraum als typischen Tages-Tranquilizer empfehlen, den der Arzt bei psychogen und psychisch überlagerten Störungen des Herz-Kreislauf-Systems verordnen soll. Bei diesen Störungen wie Stenokardien, Herzneurosen, Herzrhythmusstörungen und psychisch überlagerten Hypertonien wird dem Arzt das Wirkungsprofil und die Anwendungsmöglichkeit für praxisnahe vor Augen geführt.

Aus dem Feldversuch ging für diese Indikationen eine Erfolgsquote von etwa 9o % hervor.

Nun gilt auch für unsere Argumentation, daß sich im ersten Besprechungsdurchgang nicht bei allen Ärzten der große Therapieerfolg bei dieser Indikation eingeprägt hat.

Wie Sie selbst wissen, stellt die Zahl der Patienten, die unter psychisch oder psychogen ausgelösten Störungen des Herzkreislaufs leiden, ein großes Potential.dar. Auf dieses Potential werden wir auch in dem folgenden Besprechungszeitraum zugehen und sind sicher, die Steigerungsrate für vergrößern zu können.

Die Grundargumentation für bleibt natürlich in jedem Gespräch bestehen: ist ein Tages-Tranquilizer, der in therapeutischer Dosierung nicht zu einer störenden Sedierung führt und bei dem in empfohlener Dosierung die

Reaktionsfähigkeit erhalten bleibt. Weisen Sie in Ihren Gesprächen auch immer wieder auf die Resultate der Arbeit MOSER aus der Bundesanstalt für das Straßenwesen hin. Es ist erstaunlich zu sehen, daß noch nicht allen Ärzten dieses überzeugende Argument klar im Gedächtnis ist.

Mit der Angabe von klaren Indikationen und dem Beweis der Erhaltung der Reaktionsfähigkeit sowie dem Hinweis auf die einfache Dosierung für sind wir bisher gut gefahren. Es ist jedoch gerade im Hinblick auf die verschärfte Konkurrenzsitutation durch Tranxilium und Adumbran, die sich an unsere Argumentation ebenso wie andere Firmen anhängen, nötig, daß dem Arzt ganz klar vor Augen geführt wird, ist von einem neutralen verkehrswissenschaftlichen Institut getestet. Die Aussagen sind nicht industriegesteuert.

Denken Sie auch bei Ihrem Gespräch immer wieder daran, daß wir dem Arzt in jedem Gespräch und für jedes Präparat zunächst ein Problem darstellen, und die Problemlösung durch unser Präparat anbieten. Von Tranquilizern nehmen viele Ärzte bis heute an, daß sie müde machen. Noch immer ist einigen Ärzten nicht bekannt, daß sich von anderen Tranquilizern positiv dadurch unterscheidet, daß es in empfohlener Dosierung die Reaktionsfähigkeit erhält und damit besonders auch für Berufstätige und Autofahrer geeignet ist.

3.

Besprechungsprogramm
Nr. 6
vom 1. Okt. - 30. Nov. 1975

Marktsituation

Der positive Umsatztrend vom April hat sich für in den Folgemonaten nicht fortgesetzt. Der Umsatz ging von 1,35 Mio im April auf 1,2 Mio DM im Juni und Juli zurück. Auch für den Monat August liegt der Umsatz etwa nur in der Höhe von 1,2 Mio DM. Möglicherweise ist die stagnierende Umsatzsituation auf die Urlaubszeit zurückzuführen und wird im September wieder eine steigende Tendenz zeigen.
In den zwei letzten Monaten unseres Besprechungsprogrammes müssen wir deshalb besonders intensiv fördern. Dazu bieten wir Ihnen eine einmalig attraktive Besprechungshilfe an.
Die Marktsituation im Juni 75 stellt sich in der Reihenfolge der führenden Präparate wie folgt dar:

I. Wertmäßiger Marktanteil:

Valium	29,5 %
Adumbran	27,o %
Tranxilium	9,6 %
	8,8 %
Tavor	8,o %

Damit ist Valium erstmalig unter 3o% wertmäßigem Marktanteil gesunken, Adumbran hielt sich bei einem Marktanteil von 27%. Tranxilium konnte sich jedoch durch die erfolgreiche Einführung von Tranxilium 2o an die dritte Stelle setzen und von dieser Position verdrängen. Tavor konnte seinen wertmäßigen Marktanteil auf 8 % steigern.

Diese Situation zeigt, daß wir unsere Aktivitäten für verstärken müssen, um wieder Marktanteile hinzuzugewinnen.

II. Penetrationsraten (Anteil der Verordner einer bestimmten Facharzt-Gruppe)

beim Praktiker	28,8 %
beim Internisten	3o,7 %
beim Neurologen	44,9 %

Insgesamt wird von 21,5% aller Ärzte verordnet.

Der Anteil der verordnenden Praktiker hat erfreulicherweise zugenommen, ebenso der der Internisten. Bedauerlicherweise ist der Verordnungsanteil bei den Neurologen jedoch zurückgegangen. Insgesamt verordnete im ersten Quartal 1975 jeder 5. Arzt Die Zahlen für Valium und Adumbran sowie Tranxilium und Tavor liegen jedoch noch höher.

Mit der Zunahme der verordnenden Praktiker hat auch der Verordnungsanteil dieser Arztgruppe leicht zugenommen. Dieses entspricht unserer bisherigen Zielsetzung. Allerdings müßte dieser Trend noch erheblich verstärkt werden, damit uns diese verordnungsstärkste Arzt-Gruppe weitere Umsatzzuwachsraten bringt. Die neue Besprechungshilfe wird uns dabei helfen. Wir haben sie Ihnen auf den Regionaltagungen vorgestellt.

Argumentation

Die neue Besprechungshilfe gibt Ihnen wieder Gelegenheit, die hohen Erfolgsquoten, die in unserem breit angelegten Feldversuch bei den spezifischen Tranquilizer-Indikationen erzielen konnte, dem Arzt ausführlich und anschaulich vor Augen zu führen.
Sie können dem Arzt die überzeugenden Therapie-Möglichkeiten mit und das breite Wirkungsspektrum dieses Präparates aufzeigen und Ihre Aussage optisch unterstützen.
Zu folgenden Indikationsgruppen haben wir die Therapie-Ergebnisse in 6 Abbildungen graphisch dargestellt:

1. beim funktionell-vaskulären Syndrom und bei funktionellen Herzbeschwerden, z.B. bei Stenokardien, Hypotonie, Herzneurosen, Herzrhythmusstörungen

2. u. 3. bei neurotischer Symptomatik wie Nervosität, Unruhe, Reizbarkeit, Stimmungslabilität

4. bei psychogenen und psychisch überlagerten Beschwerden des Herz-Kreislauf-Systems, hier speziell bei der Hypertonie

5. bei psychogenen und psychisch überlagerten Organbeschwerden, d.h. bei Herz- und Kreislaufbeschwerden, Beschwerden des Magen-Darmsystems sowie des Stütz- und Bewegungsapparates

6. bei psychogenen und psychisch überlagerten Beschwerden des Magen-Darm-Systems, wie Magenerkrankungen, Obstipation, Diarrhoe

Wie sich leicht feststellen läßt, liegt die Erfolgsquote von bei allen Indikationen etwa bei 9o %, wenn man sehr gute und gute bis ausreichende Erfolge addiert.
Diese Ergebnisse sind im übrigen die Grundlage für die erste von drei Veröffentlichungen über die Ergebnisse des Demetrin Feldversuches, die z.Z. in Vorbereitung sind.
Diese Ergebnisse sind so aussagekräftig und überzeugend, daß sie sich für Ihre Argumentation beim Arzt hervorragend nutzen lassen werden

Herr Doktor ...., von dem Tages-Tranquilizer dürfen Sie immer Außergewöhnliches erwarten.

Zunächst die außergewöhnlich hohen Erfolgsquoten von die bei unserem Feldversuch mit von 1.000 Ärzten an über 10.000 Patienten bei verschiedenen Indikationen ermittelt wurden.

Erfolgsquoten von über 90 % zeigten sich beim funktionell-kardiovaskulären Syndrom und bei funktionellen Herzbeschwerden. (S. 1)

Auf diesen beiden Abbildungen (S. 2) sehen Sie die hervorragende Wirkung von bei neurotischer Symptomatik, z. B. bei Antriebsstörungen, Nervosität, Unruhe, Angst, Reizbarkeit und Stimmungslabilität. Das Urteil der Ärzte über war bei diesen Indikationen sehr überzeugend.

Beschwerden des Herz-Kreislauf-Systems sind häufig psychogen überlagert bzw. psychisch ausgelöst. Hier empfiehlt sich (S. 3 links). In 81,3 % der Fälle bewährte sich bei psychogener Hypertonie.

Die nächsten Abbildungen zeigen Ihnen die guten Resultate bei psychisch überlagerten Organbeschwerden (S. 3 rechts) und auf der letzten Abbildung (S. 4) noch einmal speziell bei den psychisch ausgelösten Magenbeschwerden.

Sie sehen, die Erfolgsquoten liegen bei allen Indikationen bei etwa 90 %.

Herr Doktor ...., ist der ideale Tages-Tranqilizer, weil er in empfohlener Dosierung die Reaktionsfähigkeit Ihres Patienten erhält. Das wurde in einer Studie der Bundesanstalt für das Straßenwesen bewiesen. Die Dosierung 1/2 morgens, 1/2 mittags und 1 Tablette abends (also halbe, halbe, ganze) hat sich unverändert bewährt.

Die stimmungsaufhellende Wirkung von soll symbolisiert werden durch dieses Kunstwerk. Aus der Reihe ARS MEDICORUM von ROMAN HIPPÊLI, des Begründers der "Plastischen Histologie", überreiche ich Ihnen dieses Bild.

Sie sehen die künstlerische Darstellung des Nervengewebes. Weitere Werke dieses Künstlers kündige ich Ihnen für die Zukunft an. Beim Betrachten dieser wertvollen Bilder wird die Phantasie Ihrer Patienten, zum Beispiel während der Zeit im Wartezimmer, angenehm angeregt. Dieses Bild drückt die harmonisierende und stimmungsaufhellende Wirkung des erfolgreichen Tages-Tranqilizers aus. Auch Ihnen wollen wir hiermit eine Freude machen.

Nachfolgend Briefwechsel mit der Fa. Hoffmann La Roche bzgl. der unterschiedlichen Warnhinweise in deutsch- und englischsprachigen Werbeanzeigen für die Präparate Valium^{R} und Librium^{R}.

Gerhard Medinger
cand. med.
Sonnleite 9
87 Würzburg

den 8.3.1978

An
Hoffmann - La Roche , Grenzach

betr.: Mögliche Nebenwirkungen der von Ihnen hergestellten Präparate VALIUM und LIBRIUM

Sehr geehrte Damen und Herren !

Vorab möchte ich mich beiIhnen nachträglich für die an mich auf meine Anfrage vom 2.12.76 übersandten Unterlagen bedanken.
Inzwischen habe ich versucht, mir möglichst umfassende Informationen über eventuelle Nebenwirkungen der Tranquilizertherapie zu beschaffen.
Dabei stieß ich unter anderem auf Werbeanzeigen englischsprachiger Zeitschriften für VALIUM und LIBRIUM - veröffentlicht von Ihrer Niederlassung in Nutley, New Jersey

Beim Vergleich der "product information" mit deutschen Präparatinformationen fiel mir auf, daß eine große Anzahl möglicher Nebenwirkungen in der amerikanischen Anzeige publiziert wird, von denen in der deutschsprachigen Packungsbeilage nichts zu lesen ist.
Ich möchte Sie daher bitten, zu einigen Punkten im besonderen Stellung zu nehmen:

Präparatinformationen

englischsprachig Valium	deutschsprachig
1.) Contraindications: Tablets in children under 6 months of age	Anwendungsweise Pädiatrie: Angst, Erregung, Unruhe etc. Säuglinge ab 5. Lebenswoche
Acute narrow angle glaucoma	kein Hinweis

2.) Usage in Pregnancy: Use of minor tranquilizers during first trimester shhuld almost always be avoidedebecause of increased risk of congenital malformations, as suggested in several studies.....

Während der Frühschwangerschaft sollte Valium roche - entsprechend den heutigen Auffassungen über den Arzneimittelgebrauch durch werdende Mütter - nur bei zwingender Indikation angewendet werden. Dieser Hinweis ist rein fürsorglich.

Meiner Ansicht nach könnte in der deutschen Fassung der Eindruck entstehen, man schließe sich einer allgemeinen Auffassung an, die keinen direkten Bezug zum Präparat hat. Im amerikanischen Text wird - belegt durch Untersuchungen - auf die Möglichkeit einer Fruchtschädigung durch Valium innerhalb der ersten drei Monate der Schwangerschaft hingewiesen.

In der amerikanischen Anzeige fielen mir noch weitere Punkte auf; es heißt dort:

Withdrawal symptoms (similar to those with barbiturates, alcohol) have occurred following abrupt discontinuance (convulsions, tremor, abdominal/muscle cramps,vomiting, sweating). Keep addiction-prone individuals under surveillance because of predisposition to Habituation/ dependence.

Es werden dann rund 20 verschiedene, weitere mögliche Nebenwirkungen(Libidoveränderungen,Nausea,Hautausschläge Schlaflosigkeit, Wutanfälle Angst, Halluzinationen usw.) als sogenannte "adverse reactions" aufgezählt!

Für den Fall einer Langzeitbehandlung wird folgender Rat gegeben:

Because of isolated reports of neutropenia and jaundice periodic blood counts , liver function tests advisable during long-term therapy.

Leider konnte ich in der deutschsprachigen Packungsbeilage einen Hinweis auf all diese möglichen Nebenwirkungen nicht finden.

Auch bei Ihrem Präparat LIBRIUM (-TABS) bestehen ähnliche Unterschiede zwischen den amerikanischen und deutschen Präparatinformationen.

Für eine Stellungnahme zu der angesprochenen Thematik, vor allem für eine Erläuterung der unterschiedlichen Nebenwirkungshinweise wäre ich Ihnen sehr dankbar und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

HOFFMANN-LA ROCHE
AKTIENGESELLSCHAFT

Herrn cand.med.
Gerhard Medinger
Sonnleite 9

8700 Würzburg

Grenzach-Wyhlen, 15.3.1978

Abteilung Wissenschaftliche Information SR/pm
☎-Durchwahl (07624) 14-

Valium® Roche
Librium®

Sehr geehrter Herr Medinger,

wir erhielten Ihre freundliche Anfrage vom 8. März und wollen sie auch in allen Details beantworten, wozu allerdings mehrere Briefe nötig sein werden, um Ihre Lesezeit nicht allzu sehr auf einmal zu strapazieren.

Grundsätzlich darf gesagt werden, daß in den USA hinsichtlich der Zulassung von Arzneimitteln, einschließlich der Kontraindikationen und Warnhinweise andere Verhältnisse herrschen, als in der Bundesrepublik und anderen Staaten.

So gibt es z.B. in den USA 140.000 Fertigarzneimittel, in der Bundesrepublik nur 8.800. Außerdem erhält der Patient in der US-amerikanischen Apotheke die industriell hergestellten Arzneimittel in den meisten Fällen sine confectione, d.h., der Apotheker zählt die verordnete Anzahl Tabletten o.ä. ab und händigt sie dem Patienten ohne Packungsprospekt, Warnhinweise, etc. aus.

Die für die Zulassung von Arzneimitteln in den USA zuständige Behörde (FDA) verhängt grundsätzlich bei der Einführung neuer Arzneimittel routinemäßig Kontraindikationen, die nicht auf irgendwelchen klinischen Erfahrungen oder Verdachtsfällen basieren, so z.B. Anwendung in der Pädiatrie bis zu unterschiedlichen Lebensaltern, Glaukom, Leberfunktionsstörungen, o.ä.

Bis zum September 1973 akzeptierte die FDA im Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren für ein neues Medikament nur jene Untersuchungsergebnisse, die aus den Staaten selbst stammten. In der neuen Regelung vom 6. September 1973 ist vorgesehen, daß unter gewissen garantiebietenden Bedingungen auch ausländische Studien in die Einführungsdokumentation für die FDA eingeschlossen werden dürfen.

-2 -

Hoffmann-La Roche
Aktiengesellschaft
7889 Grenzach-Wyhlen

an Herrn cand.med. Gerhard Medinger, Würzburg

Blatt 2
vom 15.3.1978

Als erstes Beispiel sprachen Sie die untere Lebensgrenze für den Einsatz von Valium an.

Wir verfügen über ausreichende Literaturunterlagen über den Einsatz des Präparates in der Pädiatrie, und zwar schon unmittelbar nach der Geburt, z.B. bei Fieberkrämpfen, wo ein therapeutisches Eingreifen quoad vitam lebensnotwendig ist. Unser Warnhinweis, das Präparat erst ab der 5. Lebenswoche zu geben, beruht auf der Tatsache, daß vor diesem Zeitpunkt das abbauende Fermentsystem noch nicht ausreichend ausgereift ist.

Bei Glaukom kann Valium sogar insofern hilfreich sein, als das Präparat durch die psychische Sedierung die Schwere der Anfälle mindert und die Intervalle verlängert.

Auf Ihre Fragen hinsichtlich der Anwendung in der Frühschwangerschaft, der abhängigkeitsbildenden Potenz und der Organverträglichkeit dürfen wir noch in getrennten Schreiben zurückkommen.

Wir grüßen Sie

mit freundlicher Empfehlung

HOFFMANN-LA ROCHE
Aktiengesellschaft
ppa. i.V.

Dr. Rebholz Dr. Kilb

10000 8 77 A Vdr 187 g

HOFFMANN-LA ROCHE
AKTIENGESELLSCHAFT

Herrn cand.med.
Gerhard Medinger
Sonnleite 9

8700 Würzburg

Grenzach-Wyhlen, den 21.3.1978

Betr.: Wissenschaftliche Information, ST:me
Valium® Roche - Einnahme in der Frühschwangerschaft

Sehr geehrter Herr Medinger,

im Anschluß an unser letztes Schreiben teilen wir Ihnen zu Valium Roche folgendes mit.

Auf Ihre Frage, ob die Medikation mit Valium in der Frühschwangerschaft das Risiko für das Auftreten einer Mißbildung erhöhen könne, teilen wir Ihnen folgendes mit.

In Ergänzung zu früheren prospektiven Studien in Frankreich und England hat kürzlich die Deutsche Forschungsgemeinschaft unter Federführung von KOLLER und DEGENHARDT (1) einen Bericht vorgelegt, welcher ganz klar folgende Aussagen macht: Die Medikation mit Valium erhöht nicht das Risiko für das Auftreten von Mißbildungen und anderen Schwangerschaftskomplikationen.

Die Studie stützt sich auf 7.871 zur Zeit auswertbare Fälle und läßt erkennen, daß diejenigen der untersuchten Frauen, welche Valium eingenommen hatten, keine größere Mißbildungshäufigkeit aufwiesen, als alle anderen. Einzelheiten bitten wir dem u.a. beigefügten Referat entnehmen zu wollen.

Wir hoffen sehr, hiermit eine klare, praxisbezogene Auskunft erteilt zu haben, und begrüßen Sie für heute

mit freundlichen Empfehlungen

HOFFMANN-LA ROCHE
Aktiengesellschaft
ppa. ppa.

Dr. Rebholz Leutner

Briefanschrift: D-7889 Grenzach-Wyhlen · Telefon (07624) 14-1 · Telex 773174 · Telegramme: Roche Grenzach-Wyhlen
Sitz der Gesellschaft: Grenzach-Wyhlen · Registergericht Lörrach HRB 96
Vorstand: Dr. Klaus W. Dietrich, Vorsitzender; Dr. Christoph Bally, Dr. André Futterknecht; stellv.: Dr. Helmut Bauer;
Aufsichtsrat: Hermann L. Budich, Vorsitzender

Literaturhinweis:

(1) Deutsche Forschungsgemeinschaft - Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung, Harald Boldt-Verlag KG Boppard, 1977. Seite 49-59

Anlagen

WERBEANZEIGEN

1 Lexotanil
2 Tavor
3 Adumbran
4 Tranxilium 20
5 Demetrin
6 Praxiten forte
7 Librium - Deutsch
8 Librium - Englisch
9 Valium - Deutsch
10 Valium - Englisch
11 Dalmadorm - Deutsch
12 Dalmadorm - Englisch (Dalmane)

---

es fehlen unter den in der Arbeit aufgeführten Präparaten noch Werbeanzeigen von

13 Mogadan
14 Nobrium

nicht in der Arbeit, weil inzwischen neu erschienen:

Albego (Camazepam)-vermarktet als "Arbeitstranquilizer"

Frisium (Clobazam)

Aufwind
für die
Psyche

Lexotanil® 6

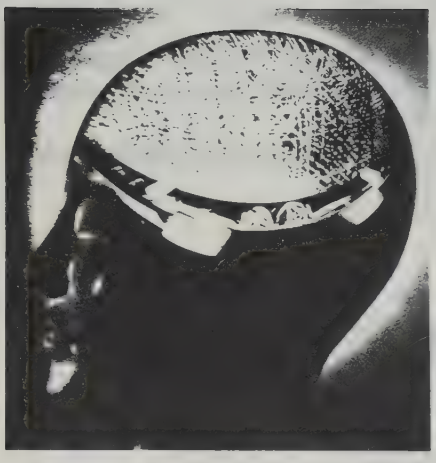
bei nervösen Reiz-
Überforderungs- und
Erschöpfungs-Syndromen

Ein Wirkstoff mit 24-Stunden-Langzeiteffekt
problemlos dosierbar
problemlos verträglich

ZUSAMMENSETZUNG: Lexotanil®6 enthält als Wirkstoff in 1 Tablette 6 mg Bromazepam [7-Bromo-1,3-dihydro-5-(2-pyridyl)-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]. INDIKATIONEN: Nervöse Reiz-, Überforderungs- und Erschöpfungssyndrome. DOSIERUNG: 1 Tablette abends oder 2 - 3 x ¼ oder ½ Tablette täglich. HINWEISE: Wird Lexotanil mit anderen zentral wirksamen Pharmaka vom Typus der Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Hypnotika, Analgetika und Anasthetika kombiniert, ist zu beachten, daß es den zentralsedativen Effekt dieser Präparate verstärken kann. Wie für alle Psychopharmaka gilt auch für Lexotanil, daß man unter dem Einfluß seiner Wirkung keinen Alkohol genießen sollte, da die individuelle Reaktion im einzelnen nicht vorauszusehen ist. Ebenso wie alle Arzneimittel vom gleichen Wirkungstyp kann Lexotanil je nach Anwendung, Dosierung und individueller Empfindlichkeit das Reaktionsvermögen (z.B. Fahrtüchtigkeit, Verhalten im Straßenverkehr) beeinflussen. Im übrigen wird an den ärztlichen Grundsatz erinnert, Medikamente in der Frühschwangerschaft nur bei zwingender Indikation zu verabreichen. Für Lexotanil kann bisher nicht ausgeschlossen werden, daß Wirksubstanz in die Muttermilch übertritt. Bei notwendiger regelmäßiger Einnahme wird Abstillen empfohlen. KONTRAINDIKATION: Myasthenia gravis. PACKUNGEN UND PREISE: 20 Tabletten DM 9.09 m.U.St., 50 Tabletten DM 20.94 m.U.St. Weitere Anstaltspackungen. – Stand bei Drucklegung

HOFFMANN-LA ROCHE AG 7889 Grenzach-Wyhlen

ROCHE



Wyeth

Tavor®

sorgt für Distanz zum psychischen Konflikt.

Angstzustände und Angstbereitschaften werden abgebaut.

Autonome, vegetative Regulationen werden harmonisiert.

Organfunktionsstörungen und psychosomatische Erkrankungen verlieren ihre psychogene Basis.

Zusammensetzung:
Tavor 1,0 = 1 mg Lorazepam pro Tablette
Tavor 2,5 = 2,5 mg Lorazepam pro Tablette
Lorazepam ist 7-Chlor-5-(o-chlor-phenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-on.

Anwendungsgebiete:
Angstneurosen, Angst als komplizierender Faktor bei organischen Krankheiten; emotional bedingte Störungen, z. B. Schlafstörungen, Magen-Darmstörungen und weitere neuro-vegetative Funktionsstörungen; Psychoneurosen wie Zwangsneurosen und Phobien, Angstzustände bei Depressionen und Schizophrenien; Beruhigung vor operativen und diagnostischen Eingriffen

Gegenanzeige:
Myasthenia gravis

Vorsichtsmaßnahmen:
In höherem Alter, bei Zerebralsklerotikern und Kranken in reduziertem Allgemeinzustand sollen nur geringe Dosen angewandt werden. Erfahrungen mit Tavor während der Schwangerschaft liegen nicht vor. Frauen in der Gravidität sollen dieses Präparat daher nur bei strenger Indikationsstellung einnehmen. Bei der Anwendung von Tavor muß, besonders zu Beginn der Behandlung oder bei hoher Dosierung, an eine Einschränkung der Fahrtüchtigkeit sowie an eine Gefährdung im Straßenverkehr oder bei der Bedienung komplizierter Maschinen gedacht werden, die besonders bei gleichzeitiger Gabe weiterer Psychopharmaka und von Schlafmitteln auftreten können. Wie für alle psychotropen Wirkstoffe gilt auch für Tavor daß gleichzeitiger Alkoholgenuß vermieden werden sollte, da die individuelle Reaktion im Einzelfall nicht voraussehbar ist

Nebenwirkungen:
Tavor ist sehr gut verträglich. Zu Beginn der Therapie oder bei nicht angepaßter, zu hoher Dosierung können Benommenheit, Schwindel und Müdigkeit auftreten, die im weiteren Verlauf der Behandlung oder, wenn notwendig, bei Herabsetzen der Dosis meist verschwinden.
Dies betrifft auch störende myotonolytische Effekte wie Bewegungsinkoordination und Doppelbilder, ferner seltene vegetative Symptome wie Mundtrockenheit und Übelkeit. In Einzelfällen wurden – wie auch bei anderen Benzodiazepinen - amnestische Erscheinungen beobachtet.
Bei einem Psychopharmakon dieses Typs ist es nicht völlig auszuschließen, daß längere und hochdosierte Anwendung bei entsprechend disponierten und zu Mißbrauch neigenden Patienten zu einer gewissen Abhängigkeit führen kann

Dosierung:
Zur Erreichung eines optimalen Effektes soll eine individuelle Dosierung erfolgen. Die angegebenen Dosen sollen daher nur als allgemeine Richtlinien angesehen werden

– in der allg. und internistischen Praxis:
2- bis 3mal 1 Tablette **Tavor 1,0** p. o. Tag. Bei emotional bedingten Schlafstörungen genügt in der Regel 1 Tablette **Tavor 1,0** vor dem Schlafengehen

– in der Chirurgie und Anaesthesiologie:
Praeoperativ 2 Tabletten **Tavor 1,0** etwa 1 Stunde vor dem Eingriff. Am Vorabend der Operation sowie postoperativ in geeigneten Zeitabständen 1 bis 2 Tabletten

– in der Psychiatrie:
Die Dosierung, besonders in der Einleitungsbehandlung, muß dem Einzelfall entsprechend dem breiten Indikationsgebiet und dem individuellen Ansprechen des Patienten angepaßt werden, bei organischen Hirnprozessen und leichteren dysphorischen Verstimmungszuständen beginnend mit 1–3 x 1 mg/Tag. Phobien, Angstsymptome, Toxikomanien, Alkoholentziehungskur 5 bis 7,5 mg (2 bis 3 Tabletten **Tavor 2,5** pro die). Erhaltungsdosis nach initialer Dosenanpassung.

Bei ambulanter Behandlung, zu Beginn oder Ende der Therapie sowie zur Ermittlung der individuellen Dosierung konnen auch halbe Tabletten angewandt werden.
Im Anschluß an eine langer dauernde Behandlung soll die Medikation ausschleichend beendet werden

Preise:
Tavor 1,0 OP 20, 50, AP 500 Tabletten
DM 7,19, 16,87, 109,86 H. AT
Tavor 2,5 OP 20, 50, AP 500 Tabletten
DM 13,29, 31,49, 212,18 H. AT.
In Österreich als Temesta 1.0 und Temesta 2,5 im Handel

WYETH-PHARMA
44 Münster (Westfalen)
Postfach 8808

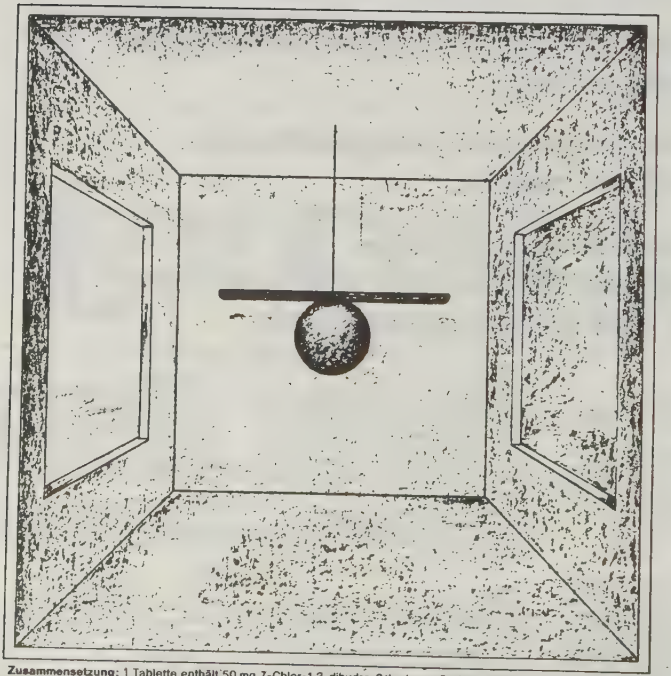
Tav 1/79 Ger

Tag und Nacht die Ruhe selbst

Der durch Unruhe gequälte und affektiv gestörte ältere Patient. Ängstlich erregt, manchmal bettlägerig – ein häuslicher Pflegefall: Eines der großen therapeutischen Probleme Ihrer täglichen Praxis.
Adumbran forte löst es zuverlässig. Der Patient ist tagsüber entspannt und nachts ohne Schlafstörungen.

Adumbran® forte

Tag und Nacht die Ruhe selbst



Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 50 mg 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on. **Anwendungsgebiete:** Schwere Angst- und Erregungszustände, auch im Verlauf von Psychosen, wobei die Basisbehandlung mit Neuroleptika bzw. Thymoleptika weitergeführt wird. Persistierende Schlafstörungen, Ruhigstellung von Patienten, bei denen eine strenge Bettruhe angezeigt ist **Dosierung und Anwendungsweise:** Vielfalt der Anwendungsmöglichkeiten und individuelle Reaktionsbreite machen eine Anpassung der Dosis an die Erfordernisse des Einzelfalles notwendig. Die Tagesdosis wird sich im allgemeinen zwischen 75 mg und 150 mg – 3 × 1/2 bis 3 × 1 Tablette bewegen **Unverträglichkeiten und Risiken:** Das Präparat soll nicht angewandt werden bei Myasthenia gravis **Besondere Hinweise:** Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol. Adumbran forte kann die Wirkung anderer beruhigender Arzneimittel verstärken. Ambulante Patienten sind während der Therapie mit Adumbran forte regelmäßig ärztlich zu überwachen. Teratologische Untersuchungen und die Anwendung in Klinik und Praxis haben keinen Hinweis erbracht, daß Adumbran die Leibesfrucht schädigt. Wie alle Arzneimittel sollte aber auch Adumbran forte grundsätzlich während der ersten drei Schwangerschaftsmonate nur bei zwingender Indikation angewendet werden. **Darreichungsformen und Packungsgrößen:** Tabletten zu 50 mg, Originalpackung mit 20 Tabletten DM 14,00, Originalpackung mit 50 Tabletten DM 27,70, Klinikpackung – Preisänderung vorbehalten.

Thomae

Med. Welt
35/1978

2 Entspannte Ruhe bei Nacht

Tranxilium® 20

1 Reizgelöste Schlafanbahnung

2 Entspannte Ruhe bei Nacht

3 Angstfreie Frische am Morgen

4 Souveräne Gelassenheit für den ganzen Tag

Einfache Dosierung – nur 1 Kapsel abends

Indikationen: Angst- und Spannungszustände. Psycho-vegetativ bedingte Organ- und Schlafstörungen. **Kontraindikation:** Myasthenia gravis. **Hinweise:** Tranxilium 20 kann die Wirkung von Alkohol und anderen zentralwirksamen Substanzen verstärken und ist nicht zur alleinigen Behandlung von Psychosen geeignet. Die übliche Vorsicht ist geboten, wenn eine besondere Konzentrationsleistung wie z. B. im Straßenverkehr erforderlich ist. Während des 1. Trimenons der Schwangerschaft und der Stillzeit sollte Tranxilium 20 nur bei zwingender Indikation gegeben werden. **Zusammensetzung:** Dikaliumclorazepat 20 mg. **Handelsformen:** OP zu 20 Kapseln DM 16,90; OP zu 50 Kapseln DM 38,40; AP zu 250 Kapseln

HEINRICH MACK NACHF., Chem.-pharm. Fabrik, 7918 Illertissen/Bayern

© 1978

Postvertriebsstück Gebühr be
Verlag G. Braun · Postfach 1709 · 7500 Karls
P 6687 C X Heft 9/

HERRN 501348 3980/096
DR. - 94 - ER
8700 RG
INST.F.PHARMAKOL.D.UNI.

Demetrin®

*Nachgewiesen von der Bundesanstalt für Straßenwesen/Köln. Näheres siehe Basisinformation unter Hinweise.

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält 10 mg Prazepam [7-Chlor-1-(cyclopropyl-methyl)-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]. **Indikationen:** Angst, Spannung, Erregung und Unruhe, gesteigerte Reizbarkeit, Stimmungslabilität, psychoneurotische Störungen, Funktionelle Organbeschwerden und psychosomatische Störungen (Organneurosen). Muskuläre Verspannungen und Spastik. **Kontraindikationen:** Wie bei allen Benzodiazepinen Myasthenia gravis, manifeste Lebererkrankungen. **Dosierung und Anwendung:** Grundsätzlich individuell und dem Krankheitsbild entsprechend. Wenn vom Arzt nicht anders verordnet, nehmen Erwachsene täglich 2 Tabletten (20 mg). Es hat sich bewährt, entweder morgens und abends je 1 Tablette oder morgens ½ Tablette, mittags ½ Tablette und abends eine ganze Tablette einzunehmen. Für eine Langzeitbehandlung reicht im allgemeinen täglich 2-3mal ½ Tablette (10-15 mg) aus. Falls erforderlich, kann aufgrund der großen therapeutischen Breite und der guten Verträglichkeit von Demetrin unter Beachtung aller Vorsichtshinweise die Dosierung in speziellen Fällen erhöht bis maximal verdreifacht werden. **Hinweise:** Höhere Dosen von Demetrin können die Wirkung von Analgetika, Sedativa und Hypnotika verstärken. – Bei gleichzeitigem Alkoholgenuß kann die individuell unterschiedliche Reaktion nicht vorausgesehen werden. – In der Regel führt Demetrin bei empfohlener Dosierung weder zu störender Sedierung noch zur Beeinträchtigung der Reaktionsfähigkeit. Demetrin kann aber, wie alle psychotrop wirkenden Substanzen, das Reaktionsvermögen, besonders in den ersten Behandlungstagen, individuell beeinträchtigen. Deshalb sollte die Anwendung bei Patienten, die Maschinen bedienen oder sich aktiv im Straßenverkehr mit Vorsicht erfolgen und bei Verkehrsteilnehmern die Reaktionsfähigkeit überprüft werden. Patienten mit Herzinsuffizienz sollten allgemeinen während einer Therapie mit Benzodiazepinen und anderen Psychopharmaka unter ständiger Kontrolle stehen. Obwohl tierexperimentelle Teratogenitätstests keinen Hinweis auf eine fruchtschädigende Wirkung ergeben haben, sollte Demetrin in der Schwangerschaft der gegenwärtigen Auffassung über den Arzneimittelgebrauch entsprechend nur bei strenger Indikationsstellung verabreicht werden, dies ist ein vorsorglicher Hinweis. Darüber hinaus sollte Demetrin während der Stillperiode nicht gegeben werden, weil spezielle Untersuchungen noch nicht vorliegen. **Handelsformen und Preise.** Packung mit 20 Tabletten zu 10 mg DM 10,80 m. MwSt., Packung mit 50 Tabletten zu 10 mg DM 22,80 m. MwSt., Anstaltspackungen Stand Januar 77.

GÖDECKE

Bonne nuit!
Buona notte!
Good night!
Dyl geceler!
Buenas noches!
Boas noites!
Laka Noć!
Hyvää Yötä!
God Nat!
Gud Natt!
Goede nacht!
Gute Nacht! — mit

1977/3

PRAXITEN® forte

(OXAZEPAM 50 mg)

Praxiten forte induziert einen dem natürlichen gleichwertigen Schlaf. Es erzwingt ihn nicht — der Patient bleibt jederzeit weckbar, falls das sein muß. Praxiten forte wirkt, indem es die natürlichen Einschlafmechanismen vor Störwirkungen aus der Psyche gründlich abschirmt.

Indikationen
Schlaf- und Schlafrhythmusstörungen infolge Versagensangst, innerer Unruhe, Spannung, Überforderung, Erschöpfung und Psychasthenie. (Weitere Indikationen hat das Präparat in der Psychiatrie.)

Dosierung
Zur Schlafanbahnung abends vor dem Schlafengehen 1/2 bis 1 Tablette.

Kontraindikationen
Myasthenia gravis, akute Alkohol-, Schlafmittel- u. Psychopharmaka-Intoxikationen.

Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Vorsichtsmaßnahmen
Praxiten forte wird ausgezeichnet vertragen. Während des unter der Medikation in der genannten Dosierung erzielten Nachtschlafes machen sich störende Nebenwirkungen im allgemeinen überhaupt nicht bemerkbar. (Bei Anwendung des Präparates am Tage, in psychiatrischen Indikationen, kann es initial und bei höherer Dosis zu einer Tagesmüdigkeit und Einschränkung des Reaktionsvermögens kommen.)

Muß der Schlaf aus irgendeinem Grunde unterbrochen werden, ist die Möglichkeit einer Einschränkung der Fahrtüchtigkeit zu berücksichtigen.

Bei individuell zu hoher Dosierung oder in den ersten Behandlungstagen kann eine gewisse Müdigkeit noch am Morgen bestehen. Erforderlichenfalls kann die Dosierung dann gesenkt werden. Gelegentliche leichte, für die Tagesmedikation zu beachtende Nebenwirkungen sind Schwindel, Benommenheit, Mundtrockenheit und, in sehr hoher Dosis, eine gewisse Gangunsicherheit. Bei alten und geschwächten Patienten und solchen mit Neigung zu Hypotonie niedrig dosieren!

Packungsgrößen und Preise
20 Tabletten zu 50 mg DM 14,30 lt. A. T.
50 Tabletten zu 50 mg DM 28,25 lt. A. T.
Klinikpackungen mit 250 Tabletten

Die Tabletten sind mit einer Teilungsrille versehen.

PF 1-71 A Ger

WYETH–PHARMA
44 MÜNSTER (WESTFALEN) POSTFACH 8808

Librium® Tabs

1 Tablette abends

Tranquilizer mit **24** Stunden Langzeitwirkung

20:00
21:00
22:00
23:00

nachts 24:00 **Schlaf** durch **Entspannung**

01:00
02:00
03:00
04:00
05:00

morgens 06:00 **frisches Erwachen**

07:00
08:00
09:00
10:00
11:00

am Tage 12:00 **Auftrieb** durch **Entlastung**

13:00
14:00
15:00
16:00
17:00
18:00

Hinweis:
Die Wirkung von Alkohol und ZNS-aktiven Substanzen kann verstärkt und das Reaktionsvermögen im Straßenverkehr beeinträchtigt werden

Zusammensetzung:
1 Tablette enthält: 25 mg Chlordiazepoxid
Indikationen:
Schlafstörungen, Nervosität, Angst, Unruhe, vegetative Dysregulationen
Kontraindikation:
Myasthenia gravis

Packungen und Preise:*
20 Tabletten DM 9,20 m. U. St.
50 Tabletten DM 21,40 m. U. St.
Anstaltspackungen
* unverbindlich

ROCHE

Hoffmann-La Roche AG · 7889 Grenzach-Wyhlen

e effectiveness of antianxiety therapy

nonstrated predictors of rable response to Librium ordiazepoxide HCl)

In a double-blind, controlled y[4] of psychoneurotic nts with moderately severe cty, 111 patients were ed with Librium in a daily ge of 30 to 40 mg, and 201 nts received a placebo. come criteria included a l improvement measure d 4 weeks and the ek change score of a 10-item ician questionnaire.

Statistical analysis revealed that the greatest drug-placebo difference in relieving anxiety occurred among patients who were more severely ill, those in a higher socioeconomic class and those whose illness had persisted for at least six months. The more educated patient with high verbal ability, greater insight and an accepting attitude toward combined psychotherapy and drug therapy responded *significantly better* to Librium than to the placebo. On the other hand, patients of lower socioeconomic status, with less insight and greater readiness to accept medication alone as sufficient therapy, tend to show a moderately favorable response to both drug *and* placebo.

For proven effectiveness against excessive, obstructive anxiety

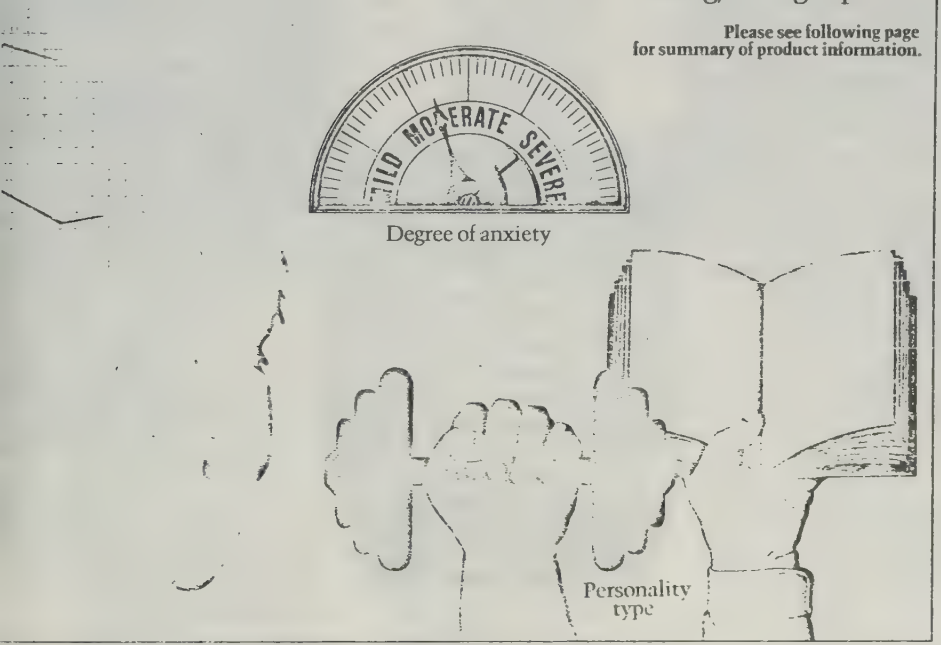
adjunctive

ROCHE Librium®

(chlordiazepoxide HCl)

10 mg, 25 mg capsules

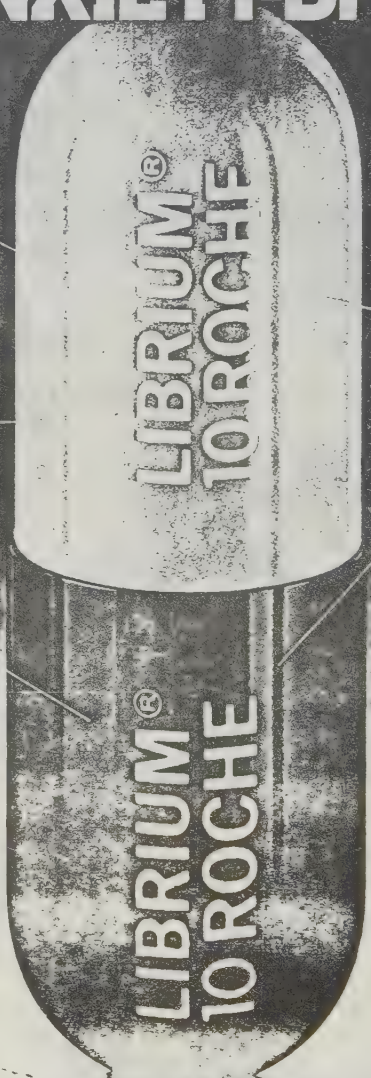
Please see following page for summary of product information.



LIBRIUM® CV

chlordiazepoxide HCl/Roche

THE ANXIETY-SPECIFIC.



SAFETY
Seldom associated with serious side effects

PREDICTABILITY
An extensive pattern of favorable patient response

PERFORMANCE
Proven effectiveness within a wide safety margin

CONCOMITANT USE
Little or no interference with many primary medications

EXPERIENCE
More than a decade and a half of effective clinical use

ROCHE

[illegible]

BEHIND EVERY CAPSULE OF LIBRIUM® ℞

chlordiazepoxide HCl/Roche

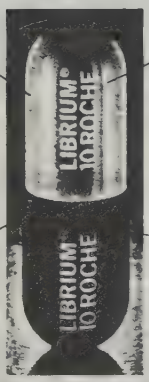
ARE THESE AND OTHER ROCHE SERVICES:

INFORMATION.

RETRIEVE, the Roche computer literature retrieval system, provides quick access to more than 15,000 published papers on Librium (chlordiazepoxide HCl) and other Roche products.

CONSULTATION.

An active Professional Services Department to answer any inquiries on Librium and other Roche products and services.



5 mg, 10 mg, 25 mg capsules

Libritabs® (chlordiazepoxide)
available in 5 mg, 10 mg, 25 mg tablets

EMERGENCY.

Physicians and pharmacists are available 24 hours a day to assist you in the event of a medical emergency. The number to call is 201-235-2355.

YOUR ROCHE REPRESENTATIVE

Is always ready to help you get the most out of the many benefits offered to you by Roche Laboratories.

Before prescribing, please consult complete product information, a summary of which follows:

Indications: Relief of anxiety and tension occurring alone or accompanying various disease states.

Contraindications: Patients with known hypersensitivity to the drug.

Warnings: Caution patients about possible combined effects with alcohol and other CNS depressants. As with all CNS-acting drugs, caution patients against hazardous occupations requiring complete mental alertness (*e.g.*, operating machinery, driving). Though physical and psychological dependence have rarely been reported on recommended doses, use caution in administering to addiction-prone individuals or those who might increase dosage; withdrawal symptoms (including convulsions), following discontinuation of the drug and similar to those seen with barbiturates, have been reported.

***Usage in Pregnancy:* Use of minor tranquilizers during first trimester should almost always be avoided because of increased risk of congenital malformations as suggested in several studies.** Consider possibility of pregnancy when instituting therapy; advise patients to discuss therapy if they intend to or do become pregnant.

Precautions: In the elderly and debilitated and in children over six, limit to smallest effective dosage (initially 10 mg or less per day) to preclude ataxia or oversedation, increasing gradually as needed and tolerated. Not recommended in children under six. Though generally not recommended, if combination therapy with other psychotropics seems indicated, carefully consider individual pharmacologic effects, particularly in use of potentiating drugs such as MAO inhibitors and phenothiazines. Observe usual precautions in presence of impaired renal or hepatic function. Paradoxical reactions (*e.g.*, excitement, stimulation and acute rage) have been reported in psychiatric patients and hyperactive aggressive children. Employ usual precautions in treatment of anxiety states with evidence of impending depression; suicidal tendencies may be present and protective measures necessary. Variable effects on blood coagulation have been reported very rarely in patients receiving the drug and oral anticoagulants; causal relationship has not been established clinically.

Adverse Reactions: Drowsiness, ataxia and confusion may occur, especially in the elderly and debilitated. These are reversible in most instances by proper dosage adjustment, but are also occasionally observed at the lower dosage ranges. In a few instances syncope has been reported. Also encountered are isolated instances of skin eruptions, edema, minor menstrual irregularities, nausea and constipation, extrapyramidal symptoms, increased and decreased libido—all infrequent and generally controlled with dosage reduction; changes in EEG patterns (low-voltage fast activity) may appear during and after treatment; blood dyscrasias (including agranulocytosis), jaundice and hepatic dysfunction have been reported occasionally, making periodic blood counts and liver function tests advisable during protracted therapy.

Usual Daily Dosage: Individualize for maximum beneficial effects. *Oral—Adults:* Mild and moderate anxiety and tension, 5 or 10 mg *t.i.d.* or *q.i.d.*; severe states, 20 or 25 mg *t.i.d.* or *q.i.d. Geriatric patients:* 5 mg *b.i.d.* to *q.i.d.* (See Precautions.)

Supplied: Librium® (chlordiazepoxide HCl) *Capsules*, 5 mg, 10 mg and 25 mg—bottles of 100 and 500; Tel-E-Dose® packages of 100, available in trays of 4 reverse-numbered boxes of 25, and in boxes containing 10 strips of 10; Prescription Paks of 50, available singly and in trays of 10. Libritabs® (chlordiazepoxide) *Tablets*, 5 mg, 10 mg and 25 mg—bottles of 100 and 500. With respect to clinical activity, capsules and tablets are indistinguishable.

ROCHE

Roche Laboratories
Division of Hoffmann-La Roche Inc.
Nutley, New Jersey 07110

Please see following page.

Weltweite Forschungsambition:

Der Wirksamkeit des Inhalts dieser Darreichungsformen in überzeugendem Nachweis gleichzukommen.

* Präparat der Wahl im Notfall:

Psychomotorische Erregungszustände
Krämpfe

im. oder langsam iv.

Valium® ROCHE

4 markante Wirkungen erklären die unübertroffene Breite seiner Wirksamkeit

RUHIGSTELLUNG
beruhigt den nervösen Herzfall

+ ANGSTLÖSUNG
distanziert den vegetativ Dystonen

+ MUSKELENTSPANNUNG
entlastet den verspannten Rheumatiker

+ KRAMPFLÖSUNG
befreit den Krampfenden im Akutfall

Valium Roche, dessen Wirkstoff, in über 14 000 Publikationen der Weltliteratur kritisch analysiert, eine seltene Fülle von erwünschten Qualitäten für die Therapie bietet.

Konsensus:
Schwer zu übertreffen!

Ind Erregung, Spannung, Angst, psychoneurot Stor , vegetat Dystonie, psychosomat Stor , Schlafstorungen, Muskelverspannungen, Status epilepticus, Geburtserlechterung, bei chirurg Interventionen Hinweise Reaktionsvermogen kann beeinflußt werden Kein gleichzeitiger Alkoholgenuß, da individuelle Reaktion nicht voraussehbar Kann Wirkung sedierender Pharmaka verstärken Bei iv Applikation Vene mit großem Lumen wahlen, Injektion sehr langsam (ca 0,5–1 ml pro Minute) ausfuhren Bei zu schneller Injektion oder zu kleinlumigen Venen droht das Risiko einer Thrombophlebitis Intraarterielle Injektion muß wegen Nekrosegefahr und deren Folgen mit Sicherheit vermieden werden In Mischspritze mit zahlreichen Medikamenten inkompatibel (s Merkblatt) Dosierung bei hirnorganischen Veranderungen (v.a Arteriosklerose) sowie mit zirkulatorischer oder respiratorischer Insuffizienz der individuell verschiedenen Toleranzgrenze anpassen (cave iv Gabe) Während der Fruhschwangerschaft – entsprechend den heutigen Auffassungen über den Arzneimittelgebrauch durch werdende Mutter – nur bei zwingender Indikation anzuwenden Dieser Hinweis ist rein vorsorglich Kontraindikation Myasthenia gravis Valium Roche 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2 H-1,4-benzodiazepin-2-on in Form von 2 mg, 5 mg und 10 mg als Tabletten, ferner Ampullen, Sirup und Zäpfchen

Packungen und Preise
20 Tabletten Valium 2 Roche DM 3,18 m USt · 50 Tabletten Valium 2 Roche DM 7,29 m USt · 20 Tabletten Valium 5 Roche DM 5,57 m USt · 50 Tabletten Valium 5 Roche DM 13,16 m USt. · 20 Tabletten Valium 10 Roche DM 8,96 m USt · 50 Tabletten Valium 10 Roche DM 21,03 m USt 100 ml Sirup Valium 2 Roche DM 6 29 m USt 5 Zapfchen Valium 5 Roche DM 4 54 m USt 5 Zäpfchen Valium 10 Roche DM 6 61 m USt 5 Ampullen Valium 10 Roche DM 8 48 m USt
Außerdem Anstaltspackungen Stand bei Drucklegung Spezielle Hinweise s »Vademecum Roche«

Hoffmann-La Roche AG 7889 Grenzach-Wyhlen

ROCHE

Valium® (diazepam)

2-mg, 5-mg, 10-mg scored tablets
2-ml Tel-E-Ject® disposable syringes
2-ml ampuls } 5mg/ml
10-ml vials

- **the *one* benzodiazepine with *three* clinically useful pharmacologic properties**
- **a range of clinical applications unmatched by any other benzodiazepine**
- **dosage flexibility no other benzodiazepine can match**
- **a distinct pharmacokinetic profile that includes diazepam and three active metabolites**

Before prescribing, please consult complete product information, a summary of which follows:

Indications: Tension and anxiety states; somatic complaints which are concomitants of emotional factors; psychoneurotic states manifested by tension, anxiety, apprehension, fatigue, depressive symptoms or agitation; symptomatic relief of acute agitation, tremor, impending or acute delirium tremens and hallucinosis due to acute alcohol withdrawal; adjunctively in: relief of skeletal muscle spasm due to reflex spasm to local pathology; spasticity caused by upper motor neuron disorders; athetosis; stiff-man syndrome. *Oral form* may be used adjunctively in convulsive disorders, but not as sole therapy. *Injectable form* may also be used adjunctively in: status epilepticus; severe recurrent seizures; tetanus; anxiety, tension or acute stress reactions prior to endoscopic and surgical procedures; cardioversion.

Contraindications: Use of Injectable in infants and Tablets in children under 6 months of age; known hypersensitivity to drug; acute narrow angle glaucoma; may be used in patients with open angle glaucoma who are receiving appropriate therapy.

Warnings: As with most CNS-acting drugs, caution patients against hazardous occupations requiring complete mental alertness (*e.g.*, operating machinery, driving). Advise patients against simultaneous ingestion of alcohol and other CNS depressants. Withdrawal symptoms (similar to those with barbiturates and alcohol) have occurred following abrupt discontinuance (convulsions, tremor, abdominal and muscle cramps, vomiting and sweating). Keep addiction-prone individuals (drug addicts or alcoholics) under careful surveillance because of their predisposition to habituation and dependence. Use of any drug in pregnancy, nursing women or in women of childbearing potential requires that expected benefit be weighed against possible hazard.

ORAL: Not of value in treatment of psychotic patients; should not be employed in lieu of appropriate treatment. When using oral form adjunctively in convulsive disorders, possibility of increase in frequency and/or severity of grand mal seizures may require increase in dosage of standard anticonvulsant medication; abrupt withdrawal in such cases may also be associated with temporary increase in frequency and/or severity of seizures.

INJECTABLE: *When used I.V., the following procedures should be undertaken to reduce the possibility of venous thrombosis, phlebitis, local irritation, swelling, and, rarely, vascular impairment. Inject slowly, taking at least one minute for each 5 mg (1 ml) given; do not use small veins,* i.e., *dorsum of hand or wrist; extreme care should be taken to avoid intra-arterial administration or extravasation. Do not mix or dilute with other solutions or drugs; do not add to I.V. fluids.*

Administer with extreme care to elderly or very ill and those with limited pulmonary reserve because of possibility of apnea and/or cardiac arrest; resuscitative facilities should be available. When used with narcotic analgesic, eliminate or reduce narcotic dosage at least ⅓ and administer in small increments. Not recommended for OB use until additional information is available. Should not be administered to patients in shock, coma or in acute alcoholic intoxication with depression of vital signs.

Precautions: If combined with other psychotropics or anticonvulsants, carefully consider individual pharmacologic effects—particularly with known compounds which may potentiate action of Valium (diazepam), such as phenothiazines, narcotics, barbiturates, MAO inhibitors and other antidepressants. Protective measures indicated in highly anxious patients with accompanying depression who may have suicidal tendencies. Observe usual precautions in impaired hepatic function; avoid accumulation in patients with compromised kidney function. Limit oral dosage to smallest effective amount in elderly and debilitated to preclude ataxia or oversedation (initially 2 to 2½ mg once or twice daily, increasing gradually as needed or tolerated).

INJECTABLE: Laryngospasm and increased cough reflex are possible during peroral endoscopic procedures; use topical anesthetic and have necessary countermeasures available; hypotension or muscular weakness possible, particularly when used with narcotics, barbiturates or alcohol. Use lower doses (2 to ½ mg) for elderly and debilitated; safety and efficacy in children under 12 not established.

Adverse Reactions: Side effects most commonly reported were drowsiness, fatigue and ataxia. Infrequently encountered were confusion, constipation, depression, diplopia, dysarthria, headache, hypotension, incontinence, jaundice, changes in libido, nausea, changes in salivation, skin rash, slurred speech, tremor, urinary retention, vertigo and blurred vision. Paradoxical reactions such as acute hyperexcited states, anxiety, hallucinations, increased muscle spasticity, insomnia, rage, sleep disturbances and stimulation have been reported; should these occur, use of the drug should be discontinued.

Because of isolated reports of neutropenia and jaundice, periodic blood counts and liver function tests are advisable during long-term therapy. Minor changes in EEG patterns, usually low-voltage fast activity, have been observed in patients during and after Valium (diazepam) therapy and are of no known significance.

INJECTABLE: Venous thrombosis and phlebitis at injection site, hypoactivity, syncope, bradycardia, cardiovascular collapse, nystagmus, urticaria, hiccups, neutropenia.

In peroral endoscopic procedures, coughing, depressed respiration, dyspnea, hyperventilation, laryngospasm and pain in throat or chest have been reported.

Dosage: Individualized for maximum beneficial effect.

ORAL—*Adults:* Tension, anxiety and psychoneurotic states, 2 to 10 mg *b.i.d.* to *q.i.d.*; acute alcohol withdrawal, 10 mg *t.i.d.* or *q.i.d.* in first 24 hours, then 5 mg *t.i.d.* or *q.i.d.* as needed; adjunctively in skeletal muscle spasm, 2 to 10 mg *t.i.d.* or *q.i.d.*; adjunctively in convulsive disorders, 2 to 10 mg *b.i.d.* to *q.i.d. Geriatric or debilitated patients:* 2 to 2½ mg 1 or 2 times daily initially, increasing as needed and tolerated. (See Precautions.) *Children:* 1 to 2½ mg *t.i.d* or *q.i.d.* initially, increasing as needed and tolerated (not for use under 6 months).

INJECTABLE: Usual initial adult dose is 2 to 20 mg I.M. or I.V., depending on indication and severity. Larger doses may be required in some conditions (tetanus). In acute conditions injection may be repeated within 1 hour, although interval of 3 to 4 hours is usually satisfactory. Lower doses (usually 2 to 5 mg) with slow dosage increase for elderly or debilitated patients and when sedative drugs are added. (See Warnings and Adverse Reactions.)

I.M. use: by deep injection into the muscle.

I.V. use: inject slowly, take at least one minute for each 5 mg (1 ml) given. Do not use small veins, i.e., *dorsum of hand or wrist. Use extreme care to avoid intra-arterial administration or extravasation. Do not mix or dilute with other solutions or drugs; do not add to I.V. fluids.*

Moderate psychoneurotic reactions, 2 to 5 mg I.M. or I.V. and severe psychoneurotic reactions, 5 to 10 mg I.M. or I.V., repeat in 3 to 4 hours if necessary; acute alcoholic withdrawal, 10 mg I.M. or I.V. initially, then 5 to 10 mg in 3 to 4 hours if necessary; muscle spasm, 5 to 10 mg I.M. or I.V. initially, then 5 to 10 mg in 3 to 4 hours if necessary (tetanus may require larger doses); status epilepticus, severe recurrent convulsive seizures, 5 to 10 mg I.M. or I.V. initially, repeat in 2 to 4 hours if necessary. In endoscopic procedures, titrate I.V. dosage to desired sedative response, generally 10 mg or less but up to 20 mg (if narcotics are omitted) immediately prior to procedure; if I.V. cannot be used, 5 to 10 mg I.M. approximately 30 minutes prior to procedure. As preoperative medication, 10 mg I.M.; in cardioversion, 5 to 15 mg I.V., within 5 to 10 minutes prior to procedure. Once acute symptomatology has been properly controlled with injectable form, patient may be placed on oral form if further treatment is required.

Management of Overdosage: Manifestations include somnolence, confusion, coma and diminished reflexes. Monitor respiration, pulse, blood pressure; employ general supportive measures, I.V. fluids, adequate airway. Immediate gastric lavage indicated for overdosage with tablets. Use levarterenol or metaraminol for hypotension, caffeine and sodium benzoate for CNS-depressive effects. Dialysis is of limited value.

Supplied: Tablets, 2 mg, 5 mg and 10 mg; bottles of 100 and 500; Tel-E-Dose® (unit dose) packages of 100, available in trays of 4 reverse-numbered boxes of 25, and in boxes containing 10 strips of 10; Prescription Paks of 50, available singly and in trays of 10. Ampuls, 2 ml, boxes of 10; Vials, 10 ml, boxes of 1; Tel-E-Ject® (disposable syringes), 2 ml, boxes of 10. Each ml contains 5 mg diazepam, compounded with 40% propylene glycol, 10% ethyl alcohol, 5% sodium benzoate and benzoic acid as buffers, and 1.5% benzyl alcohol as preservative.

ROCHE

Roche Laboratories
Division of Hoffmann-La Roche Inc.
Nutley, New Jersey 07110

Dalmadorm
ist mit hoher Wahrscheinlichkeit
das von Wissenschaftlern,
Klinikern, Ärzten
und
internationalen Gesundheits-
behörden am kritischsten
geprüfte Schlafmittel.

Dalmadorm®

qualifiziert den Schlaf

Monowirkstoff – kein Kombinationspräparat
verträglich – keine Organrisiken
kombinierbar – keine störenden Interferenzen

= risikoarm

ZUSAMMENSETZUNG: DALMADORM enthält als Wirkstoff in 1 Lacktablette 30 mg Flurazepam-Hydrochlorid [7-Chlor-1-(2-diäthylamino-äthyl)-5-(o-fluor-phenyl)-1,3-dihydro-2 H-1,4-benzodiazepin-2-on-hydrochlorid]. **INDIKATIONEN:** Schlafstörungen: Einschlafstörungen, häufiges nächtliches Aufwachen, verfrühtes Erwachen am Morgen. **KONTRAINDIKATION:** Myasthenia gravis. **DOSIERUNG:** Der empfohlene Dosisbereich liegt zwischen ½ und 2 Tabletten. Bei älteren Personen und solchen mit reduziertem Allgemeinzustand sollte die Dosierung nach anfänglichen Gaben von ½ Tablette der individuellen Reaktion angepaßt werden. Folgende Dosierungsangaben können als Richtlinie dienen: Erwachsene: 1 - 2 Tabletten DALMADORM, ältere Personen und solche mit reduziertem Allgemeinzustand: ½ - 1 Tablette DALMADORM 30 Minuten vor dem Schlafengehen unzerkaut mit Flüssigkeit einnehmen. **HINWEISE:** Nicht alle Schlafstörungen erfordern eine tägliche Einnahme von Schlafmitteln. Der Gebrauch von DALMADORM sollte deshalb dem individuellen Bedarf angepaßt werden. Wie für alle Schlafmittel gilt auch für DALMADORM, daß man unter dem Einfluß seiner Wirkung keinen Alkohol genießen sollte, da die individuelle Reaktion im einzelnen nicht vorauszusehen ist. Wird DALMADORM mit zentralwirksamen Pharmaka vom Typus der Neuroleptika, Tranquilizer, Antidepressiva, Analgetika, Narkotika kombiniert, so ist zu beachten, daß es den zentralsedativen Effekt dieser Präparate verstärken kann. Wie alle Arzneimittel vom gleichen Wirkungstyp kann auch DALMADORM, je nach Anwendung, Dosis, individueller Empfindlichkeit, das Reaktionsvermögen (z. B. Fahrtüchtigkeit, Verhalten im Straßenverkehr) beeinflussen. Gelegentlich können bittere Geschmacksempfindungen wahrgenommen werden. Patienten mit Neigung zu Mißbrauch und Abhängigkeit von Arzneimitteln sollte DALMADORM – wie alle zentral angreifenden Pharmaka – nur nach kritischer Erwägung verordnet werden. Im übrigen wird an den ärztlichen Grundsatz erinnert, in der Frühschwangerschaft Medikamente jeglicher Art nur bei zwingender Indikation zu verabreichen. **PACKUNGEN UND PREISE:** 10 Lacktabletten mit Bruchrille DM 5,25 m. U.St., 20 Lacktabletten mit Bruchrille DM 10,04 m. U.St. Außerdem Anstaltspackungen.

Stand bei Drucklegung.

HOFFMANN-LA ROCHE AG · 7889 Grenzach-Wyhlen

ROCHE

In double-blind clinical studies:[1] 1977/3

Patients with insomnia... preferred Dalmane® (flurazepam HCl)

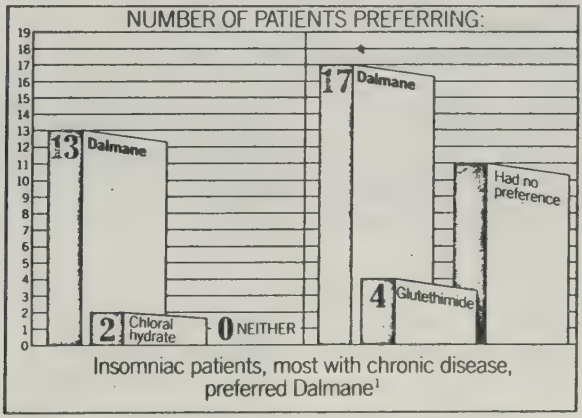
Chloral hydrate and glutethimide didn't measure up to Dalmane...[1,2]

subjectively, when evaluated by hospitalized patients ... h insomnia...[1]

It is important to consider patient appraisals of hypnotic effectiveness. In double-blind comparison studies (see below), Dalmane was preferred over chloral hydrate and over glutethimide. Patients reported they fell asleep faster and slept better with Dalmane.

and also objectively, when studied in the sleep research laboratory.[2]

In 3 separate sleep research laboratory studies using an identical protocol, only Dalmane remained effective in both inducing and maintaining sleep throughout a 2-week administration period; the effectiveness of chloral hydrate and of glutethimide diminished within the 2-week period.



Insomniac patients, most with chronic disease, preferred Dalmane[1]

Dalmane (flurazepam HCl) is relatively safe, even for patients on warfarin...[3,4]

Clinical records have shown that Dalmane is relatively safe and well tolerated with a low incidence of morning "hang-over." In elderly and debilitated patients, initial dosage should be limited to 15 mg to help avoid oversedation, dizziness or ataxia. The usual adult dosage is 30 mg *h.s.*

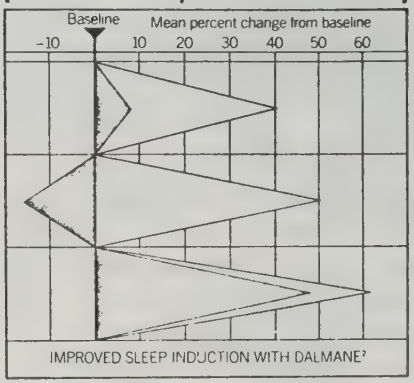
Other clinical studies indicate that Dalmane (flurazepam HCl) may be used in patients on chronic warfarin therapy; no unacceptable fluctuation in prothrombin time has been reported.[3,4]

ROCHE

Please see following page for a summary of product information.

Preferred by patients and investigators...

Dalmane® (flurazepam HCl) Ⓒ IV



☐ initial effectiveness, nights 5-7
◘ long-term effectiveness, nights 16-18

Dalmane maintained effectiveness
(see discussion of study on previous page)

One 30-mg capsule *h.s.*— usual adult dosage (15 mg may suffice in some patients).
One 15-mg capsule *h.s.*— initial dosage for elderly or debilitated patients.

not just effective... effective for more nights

Before prescribing Dalmane (flurazepam HCl), please consult complete product information, a summary of which follows:
Indications: Effective in all types of insomnia characterized by difficulty in falling asleep, frequent nocturnal awakenings and/or early morning awakening; in patients with recurring insomnia or poor sleeping habits; in acute or chronic medical situations requiring restful sleep. Since insomnia is often transient and intermittent, prolonged administration is generally not necessary or recommended.
Contraindications: Known hypersensitivity to flurazepam HCl.
Warnings: Caution patients about possible combined effects with alcohol and other CNS depressants. Caution against hazardous occupations requiring complete mental alertness (*e.g.*, operating machinery, driving).

Usage in Pregnancy: **Several studies of minor tranquilizers (chlordiazepoxide, diazepam, and meprobamate) suggest increased risk of congenital malformations during the first trimester of pregnancy. Dalmane, a benzodiazepine, has not been studied adequately to determine whether it may be associated with such an increased risk. Because use of these drugs is rarely a matter of urgency, their use during this period should almost always be avoided. Consider possibility of pregnancy when instituting therapy; advise patients to discuss therapy if they intend to or do become pregnant.**

Not recommended for use in persons under 15 years of age. Though physical and psychological dependence have not been reported on recommended doses, use caution in administering to addiction-prone individuals or those who might increase dosage.
Precautions: In elderly and debilitated, limit initial dosage to 15 mg to preclude oversedation, dizziness and/or ataxia. Consider potential additive effects with other hypnotics or CNS depressants. Employ usual precautions in patients who are severely depressed, or with latent depression or suicidal tendencies. Periodic blood counts and liver and kidney function tests are advised during repeated therapy. Observe usual precautions in presence of impaired renal or hepatic function.
Adverse Reactions: Dizziness, drowsiness, lightheadedness, staggering, ataxia and falling have occurred, particularly in elderly or debilitated patients. Severe sedation, lethargy, disorientation and coma, probably indicative of drug intolerance or overdosage, have been reported. Also reported: headache, heartburn, upset stomach, nausea, vomiting, diarrhea, constipation, GI pain, nervousness, talkativeness, apprehension, irritability, weakness, palpitations, chest pains, body and joint pains and GU complaints. There have also been rare occurrences of leukopenia, granulocytopenia, sweating, flushes, difficulty in focusing, blurred vision, burning eyes, faintness, hypotension, shortness of breath, pruritus, skin rash, dry mouth, bitter taste, excessive salivation, anorexia, euphoria, depression, slurred speech, confusion, restlessness, hallucinations, paradoxical reactions, *e.g.*, excitement, stimulation and hyperactivity, and elevated SGOT, SGPT, total and direct bilirubins and alkaline phosphatase.
Dosage: Individualize for maximum beneficial effect. *Adults:* 30 mg usual dosage; 15 mg may suffice in some patients. *Elderly or debilitated patients:* 15 mg initially until response is determined.
Supplied: Capsules containing 15 mg or 30 mg flurazepam HCl.

REFERENCES:
1. Jick H: *Curr Ther Res* 9:355-357, Jul 1967
2. Kales A, *et al*: *Arch Gen Psychiatry* 23:226-232, Sep 1970
3. Data on file, Medical Department, Hoffmann-La Roche Inc., Nutley NJ
4. Robinson DS, Amidon EL: Interaction of benzodiazepines with warfarin in man, in *The Benzodiazepines*, edited by Garattini S, Mussini E, Randall LO. New York, Raven Press, 1973, p. 641

ROCHE

ROCHE LABORATORIES
Division of Hoffmann-La Roche Inc
Nutley, New Jersey 07110

Gerhard Medinger
Sonnleite 9
8702 Lengfeld

2. 12. 76

An die

Chemisch-pharmazeutische Fabrik
MACK , Illertissen

betr.: die von Ihnen hergestellten Präparate
MILTAUN (MILTAUNETTEN) , TRANXILIUM

Sehr geehrte Damen und Herren !

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Universität Würzburg beschäftige ich mich unter anderem mit BENZODIAZEPIN - bzw. CARBAMINSÄURE - Derivaten.
Mich interessiert nun

1.) die Wirkungsweise und der Angriffspunkt von Tranxilium wenn möglich im Vergleich zu Miltaun
2.) die feststehenden oder möglichen Nebenwirkungen der beiden Präparate.

Für diesbezügliches Informationsmaterial wäre ich Ihnen sehr dankbar und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

Gerhard Medinger

HEINRICH MACK NACHF.
CHEM.-PHARMAZEUTISCHE FABRIK
D-7918 ILLERTISSEN/BAYERN

Herrn
Gerhard Medinger
Sonnleite 9

8702 Lengfeld

Med. Information
J. Schoenemeyer
Durchwahl 12-228
08.12.76 Sy/woe

Sehr geehrter Herr Medinger,

wir danken Ihnen für Ihre freundliche Zuschrift vom 02.12.76, mit der Sie uns für Ihre Dissertation um Unterlagen zu unseren Präparaten TRANXILIUM, TRANXILIUM 20 und MILTAUN bitten.

Wir erlauben uns, Ihnen in der Anlage aus unseren äußerst geringen Restbeständen ein Exemplar der Monographie von H.H. WIECK "Neurologie und Psychiatrie in der Praxis - Notfälle - Sprechstunde", Schattauer-Verlag, Stuttgart, 3. Auflage 1976, sowie unsere wissenschaftlichen Prospekte und einige neuere Publikationen zu übersenden.

Besonders zu unserem Präparat TRANXILIUM möchten wir Ihnen sagen, daß hier außer einer leichten Somnolenz in den ersten Behandlungstagen in einigen Fällen bislang keine Nebenwirkungen beobachtet worden sind. Insbesondere wird auch in höherer Dosierung keine muskelrelaxierende Wirkung beobachtet. Nach WIECK tritt Abhängigkeit (Sucht) und Gewöhnung nicht ein. TRANXILIUM ist mit anderen Präparaten beliebig kombinierbar.

WIECK charakterisiert TRANXILIUM als Ataraktikum (i.e.S.) und sieht den Angriffspunkt von Dikaliumclorazepat am limbischen System, an der Arousalfunktion der Formatio reticularis und schreibt TRANXILIUM eine Schutzfunktion gegenüber nozizeptiven Reizen zu, wobei hier die Nozizeption nicht im rein neurophysiologischen Sinne verstanden werden soll.

MILTAUN weist ebenfalls eine gute tranquillisierende Wirkung auf, zeigt aber auch bei üblichen Dosierungen Sedierungserscheinungen und wirkt überdies muskelrelaxierend.

In der Hoffnung, Ihnen mit diesen Angaben gedient zu haben, stehen wir Ihnen mit weiteren Auskünften jederzeit gern zur Verfügung, und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

HEINRICH MACK NACHF.

i.V. Losert i.V. Schoenemeyer

Anlagen

Telefon: (0 73 03) **121 · Telex 0 719 110 · Postfach 140
Telegramme: Chemomack Illertissen

Gerhard Medinger
onnleite 9
3702 Lengfeld

2. 12. 76

An die
Weyth - Pharma GmbH , Münster

betr.: die von Ihnen gefertigten Präparate
ANEURAL , PRAXITEN , TAVOR

Sehr geehrte Damen und Herren!

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Universität Würzburg beschäftige ich mich unter anderem mit BENZODIAZEPIN - bzw. CARBAMINSÄURE - Derivaten.
Mich interessieren nun

1.) die Wirkungsweise der beiden Benzodiazepin-Derivate
2.) spezifische Wirkungsunterschiede von Oxazepam und Lorazepam
3.) die feststehenden oder möglichen Nebenwirkungen aller drei Präparate.

Für diesbezügliche Informationen wäre ich Ihnen sehr dankbar und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

Wyeth

WYETH-PHARMA G·M·B·H

Wyeth-Pharma GmbH 44 Münster Postfach 8807

Herrn
Gerhard Medinger
cand. med.
Sonnleite 9

8702 Lengfeld

MED.-WISS. ABTEILUNG

Ihr Zeichen	Ihre Nachricht	Unser Zeichen	44 Münster/Westf.
	2.12.1976	Dr.Bg.-ci Durchwahl 204	7. Dezember 1976

Betr.: Angeforderte Literatur zu unseren Präparaten ANEURAL, PRAXITEN und TAVOR

Sehr geehrter Herr Medinger,

gern überreichen wir Ihnen die Literatur zu den genannten Tranquilizern, die Sie für Ihre Doktorarbeit benötigen.

Direkt vergleichende Untersuchungen zwischen Tranquilizern sind relativ selten. Daher möchten wir Sie besonders aufmerksam machen auf die Tabelle auf Seite 9 der Arbeit Meusert.

Im übrigen wurde für Tavor als Vergleichssubstanz das Diazepam am häufigsten verwendet.

Wir freuen uns, daß wir Ihnen dienlich sein konnten und empfehlen uns

mit freundlichen Grüßen

WYETH-PHARMA GMBH

Anlage:
Literatur u.
Prospekte

Gerhard Medinger
Sonnleite 9
8702 Lengfeld

2. 12. 76

An die

Gödecke - AG , Berlin

betr.: das von Ihnen hergestellte
Präparat DEMETRIN

Sehr geehrte Damen und Herren!

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Universität Würzburg beschäftige ich mich unter anderem mit feststehenden oder möglichen Nebenwirkungen von BENZODIAZEPIN - Derivaten.
Deshalb würde mich interessieren ob bei dem von Ihnen hergestellten Präparat DEMETRIN Nebenwirkungen bereits bekannt oder vielleicht möglich sind. (z.B. Abusus etc.)
Für diesbezügliches Informationsmaterial wäre ich Ihnen sehr dankbar und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

GÖDECKE

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT · BERLIN
Forschung und Entwicklung

Werk Freiburg

Herrn
Gerhard Medinger
Sonnleite 9

8702 Lengfeld

7.12.1976
HEI/st

Demetrin/Ihr Schreiben v. 2.12.1976

Sehr geehrter Herr Medinger,

wir bestätigen dankend den Erhalt Ihres vorgenannten Schreibens, in dem Sie uns mitteilen, daß Sie sich im Rahmen Ihrer medizinischen Dissertation an der Universität Würzburg mit bekannten und möglichen Nebenwirkungen von Benzodiazepin-Derivaten befassen.

Anliegend dürfen wir Ihnen eine wissenschaftliche Informations-Broschüre über Demetrin übersenden, aus der Sie alle Sie interessierenden Daten dieser Spezialität entnehmen können.

Sollten Sie darüber hinaus noch spezielle Literatur entsprechend dem am Schluß der Broschüre befindlichen Literaturverzeichnis wünschen, so lassen Sie uns dies bitte wissen.

Mit freundlichen Grüßen

GÖDECKE AKTIENGESELLSCHAFT
Hauptabteilung Klinische Forschung
und Entwicklung

Dr.med.G.P.Heinrich Dr.med.W.R.Kober

Anlage

Gerhard Medinger
Sonnleite 9
8702 Lengfeld

111

2. 12. 76

An
Hoffmann - La Roche , Grenzach

betr.: die von Ihnen hergestellten Präparate
NOBRIUM , LIBRIUM , VALIUM

Sehr geehrte Damen und Herren!

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Universität Würzburg beschäftige ich mich unter anderem mit BENZODIAZPIN - Derivaten.
Dabei interessiert mich besonders

1.) allgemein die Wirkungsweise bzw. der Angriffspunkt der Benzodiazepin - Präparate
2.) die spezifischen Wirkungsunterschiede und möglicherweise verschiedenen Anwendungsgebiete von CHLORDIAZEPOXID (Librium) , MEDAZEPAM (Nobrium) , und DIAZEPAM (Valium) .
3.) die feststehenden oder möglichen Nebenwirkungen aller drei Präparate.

Ich wäre sehr dankbar wenn es Ihnen möglich wäre mir diesbezügliche Informationen zuzusenden und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

Von La Roche keine persönliche Mitteilung, sondern ausschließlich Informationsmaterial.

ROCHE

Hoffmann-La Roche AG · 7889 Grenzach-Wyhlen

Gerhard Medinger
Sonnleite 9
8702 Lengfeld

[illegible]. 12. 76

An die
Thomae GmbH , Biberach

betr.: NW von A D U M B R A N

Sehr geehrte Damen und Herren!

Im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit an der Universität Würzburg beschäftige ich mich unter anderem mit den möglichen Nebenwirkungen von BENZODIAZEPIN- Derivaten.
Mich würde sehr interessieren ob und welche Nebenwirkungen bei dem von Ihnen gefertigten Präparat ADUMBRAN zu erwarten sind.
Für diesbezügliche Informationen wäre ich Ihnen sehr dankbar und verbleibe

mit freundlichen Grüßen

Thomae

Dr. Karl Thomae GmbH
Chemisch-pharmazeutische Fabrik
Biberach an der Riss

Abteilung Med. Information

7950 Biberach 1
Postfach 720
Birkendorfer Straße 65
Telefon (0 73 51) 541*
Telex 7 18 11
Bankverbindungen Biberach
Deutsche Bank Kto 20/37 034 (BLZ 630 700 08)
Kreissparkasse Kto 306 30 (BLZ 654 500 70)
Landeszentralbank Kto 65407350 (BLZ 654 000 00)
Volksbank Kto 2003 (BLZ 654 901 30)
Postscheckamt Stgt Kto 8856 708 (BLZ 600 100 70)

Herrn
Gerhard Medinger
Sonnleite 9

8702 Lengfeld

Ihr Schreiben	Ihr Zeichen	Unser Zeichen	*Durchwahl	Datum
		DrKr/gs	54 564	15. Dezember 1976

Sehr geehrter Herr Medinger,

mit Ihrem Brief vom 2. Dezember 1976, für den wir Ihnen danken, teilen Sie uns mit, daß Sie sich im Rahmen einer medizinischen Doktorarbeit mit Benzodiazepin-Derivaten beschäftigen, und Sie fragten in diesem Zusammenhang nach Nebenwirkungen des von uns hergestellten Benzodiazepin-Präparates Adumbran.

Die gute Verträglichkeit der Benzodiazepin-Derivate wird Ihnen zweifellos bekannt sein. Was nun speziell Adumbran (Oxazepam) betrifft, so sind wir aufgrund vieljähriger Erfahrung der Meinung, daß bei Adumbran im allgemeinen keine therapeutisch bedeutungsvollen Nebenwirkungen zu erwarten sind. Ergänzend hierzu, weil für die besonders gute Verträglichkeit wichtig, soll nicht unerwähnt bleiben, daß Oxazepam ohne weitere Zwischenstufen direkt zum Glukuronid metabolisiert und als solches ausgeschieden wird; dieser Metabolismus belastet die Leber nicht, so daß Adumbran auch leberkranken Patienten gegeben werden darf.

Im Hinblick auf eine mögliche Beeinflussung der Reaktionsfähigkeit zu Beginn einer Adumbran-Behandlung ist, wie bei jeder Tranquilizer-Therapie, natürlich eine gewisse Vorsicht geboten, dies kann aber nicht im Sinne einer Nebenwirkung zu verstehen sein.

Vorsitzender des Aufsichtsrats Dr. Ing. Walter R. Mayer-List - Geschäftsführung Hermann Glassel (Vorsitzer), Prof. Dr. Hans Machleidt, Dr. Heinz Ried, Dr. Ernst Scharfe
Sitz der Gesellschaft Biberach an der Riss Registergericht Amtsgericht Biberach HRB 22

Blatt 2
Schreiben vom 15. Dezember 1976
an Herrn Gerhard Medinger, Lengfeld

Dr. Karl Thomae GmbH
Chemisch-pharmazeutische Fabrik
Biberach an der Riss

Als Kontraindikation gilt für Adumbran natürlich ebenso wie für die anderen Benzodiazepin-Derivate eine Myasthenia gravis.

Zur Vervollständigung unserer Information fügen wir den wissenschaftlichen Prospekt von Adumbran bei. Sollten Sie an der einen oder anderen in diesem Prospekt erwähnten Publikation im Zusammenhang mit Adumbran besonders interessiert sein, so lassen Sie es uns bitte wissen.

Mit freundlichen Grüßen

DR. KARL THOMAE GMBH
i.V. i.V.

(Dr.Kramm) (Dr.Pauli)

Anlage

Fragebogen

1.) Welche der folgenden Präparate verordnen Sie und wie häufig?+)

		häufig	selten	gar nicht
o	Praxiten			
o	Tranxilium			
o	Tavor			
o	Mogadan			
o	Valium			
o	Norsen			
o	Lexotanil			
o	Dalmadorm			
o	Nobrium			
o	Demetrin			
o	Librium			
o	Adumbran			

+) Zutreffendes bitte ankreuzen

2.) Welches der genannten Präparate verordnen Sie am häufigsten ?

.....

3.) Wieviel Prozent aller Ihrer Patienten behandeln Sie schätzungsweise mit den oben genannten Präparaten?

5 %	o	35 %	o
10 %	o	40 %	o
15 %	o	45 %	o
20 %	o	50 %	o
25 %	o	55 %	o
30 %	o	60 %	o

4.) Verordnen Sie Tranquilizer

überwiegend an Männer ?	o
überwiegend an Frauen ?	o
an Frauen und Männer gleich verteilt ?	o

5.) Findet in Ihrer Praxis die Tranquilizertherapie am häufigsten Anwendung bei Patienten im Alter zwischen

10 - 20 Jahren ?	o
20 - 30 Jahren ?	o
30 - 40 Jahren ?	o
40 - 50 Jahren ?	o
50 - 60 Jahren ?	o
Älter als 60 Jahre ?	o
Ist kein Schwerpunkt zu ermitteln ?	o

6.) Ist Ihnen ein Psychotherapeut oder eine psychotherapeutische Beratungsstelle in Unterfranken bekannt ?

ja o

nein o

wenn ja, wo ? .....
(Ortsangabe)

7.) In welcher Häufigkeit erstreckt sich Ihre Behandlung mit Tranquilizern über einen Zeitraum von

	häufig	selten	nie
1 - 2 Wochen ?			
2 - 4 Wochen ?			
4 - 6 Wochen ?			
1 halbes Jahr ?			
1 Jahr ?			
länger als 1 Jahr ?			

8.) Konnten Sie während der letzten Jahre ein Ansteigen des Tranquilizerverbrauchs unter Ihren Patienten feststellen ?

ja o
nein o wenn ja, seit wann ?

seit 2 Jahren o
seit 4 Jahren o
seit 6 Jahren o
seit 8 Jahren o

9.) Sind Ihnen Fälle psychischer Abhängigkeit (ein sehr starkes Verlangen, die Einnahme eines Stoffes fortzusetzen und sich diesen um jeden Preis zu beschaffen) von einem der in Frage (1) genannten Mittel unter Ihren Patienten bekannt ?

ja o nein o

10.) Sind Ihnen Fälle physischer Abhängigkeit von einem der in Frage (1) genannten Mittel unter Ihren Patienten bekannt ?

Zu Ihrer Erinnerung : Unter physischer Abhängigkeit versteht man

a) Auftreten von körperlichen Entzugssymptomen bei Unterbrechung oder auch nur Reduzierung des Drogengebrauchs.

b) Entwicklung von Gewöhnung : Die Menge des zugeführten Stoffes muß gesteigert werden um gleiche Effekte zu erzielen.

ja o nein o

11.) Geht die Verordnung eines Tranquilizerpräparates meist von Ihnen aus (1), oder äußern die meisten Patienten bereits den Wunsch nach einem bestimmten Präparat (2) ?

(1) trifft zu o

(2) trifft zu o

12.) Würden Sie Mitgliedern Ihrer Familie oder guten Bekannten Tranquilizerpräparate länger als einen Monat verordnen?

ja o nein o

13.) Haben Sie die Erfahrung gemacht, daß durch "Umsteigen" von einem Präparat auf ein anderes der in Frage (1) aufgeführten Medikamente beim Patienten langfristig eine Verbesserung seines Zustandes erreicht werden konnte?

ja o nein o

14.) Welche Nebenwirkungen können nach Ihrer Literaturkenntnis bei der Verordnung von Tranquilizern (gemeint sind die in Frage (1) aufgeführten Präparate) auftreten?

Blutdrucksenkung ..... o

Appetitzunahme ..... o

psychische Abhängigkeit ..... o

physische Abhängigkeit ..... o

Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen und Obstipation aufgrund leicht anticholinerger Wirkung ..... o

Verschlechterung der Reaktionsfähigkeit ..... o

atemdepressive Wirkung speziell bei Patienten mit vorgeschädigtem Atmungssystem (chron. Bronchitis, Emphysem etc.) ..... o

Möglichkeit einer Agranulocytose ..... o

Nachlassen der Libido ..... o

Anstoß zu aggressivem Verhalten (sog. paradoxe Reaktion) .... o

Genschädigung ..... o

organische Hirnschäden bei chronischem Mißbrauch ..... o

negative Einwirkungen auf den Schlaf ..... o

teratogene Wirkung bei Einnahme während der Schwangerschaft ..... o

15.) Welche Nebenwirkungen können nach Ihrer eigenen Praxiserfahrung bei der Verordnung von Tranquilizern (gemeint sind die in Frage (1) aufgeführten Präparate) auftreten?

Blutdrucksenkung ..... o

Appetitzunahme ..... o

psychische Abhängigkeit ..... o

physische Abhängigkeit ..... o

Erhöhung des Augeninnendrucks, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen und Obstipation aufgrund leicht anticholinerger Wirkung ..... o

Verschlechterung der Reaktionsfähigkeit ..... o

atemdepressive Wirkung speziell bei Patienten mit vorgeschädigtem Atmungssystem (chron. Bronchitis, Emphysem etc.) ..... o

Möglichkeit einer Agranulocytose ..... o

Nachlassen der Libido ..... o

Anstoß zu aggressivem Verhalten (sog. paradoxe Reaktion) ..... o

Genschädigung ..... o

organische Hirnschäden bei chronischem Mißbrauch ... o

negative Einwirkungen auf den Schlaf ..... o

teratogene Wirkung bei Einnahme während der Schwangerschaft ..... o

16.) Gestatten Sie bitte noch eine Frage zu Ihrer Fachrichtung! Sind Sie

Allgemeinärztin?	o	Allgemeinarzt ?	o
Gynäkologin ?	o	Gynäkologe ?	o
Internistin ?	o	Internist ?	o

Ärztlicher Bezirksverband
Unterfranken
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Der Vorsitzende
Dr. Brückl

Würzburg, 14.6.1977
Hofstraße 5 (Ärztehaus)
Fernruf ~~53863~~ ~~50303~~ 307 249
Dr.B./Sch.

Sehr verehrte Frau Kollegin!
Sehr geehrter Herr Kollege!

Die Bitte um Mitarbeit an der vorliegenden Fragebogenaktion wird vom Ärztlichen Bezirksverband Unterfranken nachdrücklich unterstützt. Es ist ein besonderes Anliegen Ihrer Vorstandschaft, die kollegiale Zusammenarbeit zwischen Klinik, Forschung und Praxis weiterhin zu fördern. Die Ergebnisse dieser Aktion sollen in Fortbildungsveranstaltungen in unserem Raum besprochen werden, damit die Organmedizin auf immer breiterer Ebene mit den Erkenntnissen der Psychosomatik in Verbindung gebracht werden kann.

Mit kollegialem Gruß

gez. Dr. Brückl

INSTITUT FÜR
PSYCHOTHERAPIE UND MED. PSYCHOLOGIE
DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG
Vorstand: Professor Dr. Dieter Wyss

87 WÜRZBURG, Klinikstraße 3
Telefon 31713

27.6.1977

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege!

Wir erlauben uns, Sie um Ihre Mitarbeit bei einer wissenschaftlichen Untersuchung des Instituts für Psychotherapie und medizinische Psychologie der Universität Würzburg zu bitten.

Die Studie beschäftigt sich mit dem Problem "Minor Tranquilizer" (Valium, Librium, Adumbran etc.), d.h. mit Informationen, Einstellungen, Erfahrungen und Handlungsweisen, die mit dem genannten Themenkomplex zusammenhängen. (Berücksichtigt werden lediglich Benzodiazepinderivate.)

Die Untersuchung dient ausschließlich wissenschaftlichen Zwecken. Aus dem beigegebenen frankierten Rückantwortcouvert mögen Sie entnehmen, daß bei der Auswertung der gewonnenen Daten Ihre Anonymität gewährleistet ist.

Wir wären Ihnen sehr dankbar, wenn Sie uns einige Minuten Ihrer Zeit zur Verfügung stellen könnten. - Obwohl uns durchaus klar ist, wie belastet Sie in Ihrer Praxis sind, möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten:
Wir glauben nämlich, daß gerade niedergelassene Kolleginnen und Kollegen einen besonderen Zugang zu der angesprochenen Fragestellung haben. Auf ihre Kenntnisse und Erfahrungen kann heutige empirische Forschung u.E. nicht mehr verzichten.

Mit kollegialem Gruß und herzlichem Dank für Ihre Bemühungen

Professor Dr.med. Dieter Wyss
Vorstand des Instituts

Dr. G. Huppmann, Dipl.Psych.
Oberarzt des Instituts

LITERATUR

1 Greenblatt D. J.,
American Journal of Psychiatry
o4. 1971, 127 - 135

2 Rote Liste, 1975
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
Editio Cantor, Aulendorf, Württ.

3 Arzneitelegramm, Informationsdienst für Ärzte und Apotheker
1971, S. 12
1972, S. 4

4 Arzneitelegramm
1973, S. 3
1975, S. 22

5 Stössel, J.
Psychopharmaka - die verordnete Anpassung
Serie Piper, 1973, 2. Auflage, hier S. 12

6 Arzneitelegramm
1975, S. 16

7 Bochnik, H. G.
Referat auf der 74. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Hamburg 1970

8 Borelli S., Gerken H.
Dikalium Chlorazepat bei chronisch juckenden Dermatosen- insbesondere bei atopischer konstitutioneller Neurodermitis.
Münchner Medizinische Wochenschrift
1975, Nr. 21, S. 911 und 912

9 Bracharz, H.
Anwendung von Dikalium-chlorazepat als 24-Stunden-Tranquilizer bei Angst und unruhebetonten Krankheitsbildern Therapiewoche,
Vol. 24/25, 1975, S. 3430

10 Skupin G./Franzke H. G.
tranxilium 20 (Dikalium-chlorazepat) als 24-Stunden-Tranquilizer.
Die Medizinische Welt 26 (N.F.): 956-959, 1975

11 Skupin G.,/Franzke H. G.
Die Stellung von Dikalium-chlorazepat in der Therapie psychovegetativer Syndrome
Medizinische Klinik,70, S. 1279-1283

12 Hoffmann-La Roche
Wissenschaftliche Dokumentation Valium Roche
Sammelreferat A
Entspannung als therapeutisches Problem-
Psychischer Ausgleich und muskuläre Relaxation
mit Valium Roche

13 Hoffmann-La Roche, Valium, Sammelreferat B
Valium in der Geburtshilfe und Gynäkologie

14 Hoffmann-La Roche, Valium, Sammelreferat D
Valium in der Anaesthesiologie

15 Hoffmann-La Roche, Valium, Sammelreferat E
Valium bei rheumatischen Erkrankungen

16 Hoffmann-La Roche, Valium, Sammelreferat F
Valium bei psychosomatischen Störungen

17 Hoffmann-La Roche, Valium, Sammelreferat H
Valium - Ein Weg zur mehrdimensionalen Therapie
der essentiellen Hypertonie

18 Hoffmann-La Roche, Valium, Sammelreferat G
Valium Zäpfchen und deren Anwendungsmöglichkeiten

19 Medical Tribune Kongreßbericht
Lorazepam hebt Schwellenwert der Antigen-Anti-
körper-Reaktion an.
Vol. 8, 1973, S. 17

20 Meusert, W.
Behandlungsergebnisse mit Lorazepam bei sycho-
somatischen Störungen, Fortschritte
der Medizin,
Vol. 30, 1973, S. 1197-1205

21 Weiger, E.
Medikamentöse Anxiolyse im Rahmen der Operations-
vorbereitung
Med. Welt, 1974, S. 1774-1782

22 Hoffmann, H.
Antidepressive Wirkung von Tavor^{R} in Verbindung
mit einem Thymoleptikum.
Neurol. Psychiat. 2,3 (1976) 186-187

23 Gluckman, I.
Pharmacology of Lorazepam
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1049-1055, 1971

24 Knowles, J.A. et al
Disposition of Lorazepam in Humans
Arzneim.-Forsch. 21, 1055-1059, 1971

25 Schillings, R.T. et al
Urinary Metabolites of Lorazepam in Humans and four Animal Species.
Arzneim.-Forsch., 21, 1059-1065, 1971

26 Stein, L./Berger D. B.
Psychopharmacology of Lorazepam in Squirrel, Monkey and Rat
Arzneim.-Forsch., 21, 1073-1078, 1971

27 Schrappe, O.
Klinische Untersuchungen mit Lorazepam, einem neuartigen Tranquilizer.
Arzneim.-Forsch., 21, 1079-1082, 1971

28 Appel, P. und Mitarb.
Erfahrungen mit Lorazepam, einem neuen Tranquilizer aus der Benzodiazepinreihe
Arzneim.-Forsch., 21, 1083-1086, 1971

29 Meusert, W.
Prüfung von Lorazepam in der nervenärztlichen Praxis
Arzneim.-Forsch., 21, 1087-1090, 1971

30 Guthy, H. et al
Die Behandlung des Zielsymptoms Angst bei Neurosen, abnormen Erlebnisreaktionen, neurovegetativen psychosomatischen Störungen und Depressionen.
Arzneim.-Forsch., 21, 1095-1097, 1971

31 Leube H.,/Höffkes H.
Erfahrungen mit dem neuen Tranquilizer Lorazepam auf dem psychiatrisch-neurologischen Fachgebiet und im Rahmen der Inneren Medizin.
Arzneim.-Forsch., 21, 1098-1102, 1971

32 Brandenburg, M.
Fixierte vegetative Dysregulationen
Ärztl. Praxis, 100, 1973, 4600-4605

33 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Librium, Sammelreferat D
Librium in Klinik und Praxis

34 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Librium, Sammelreferat G
Die Indikation für Librium in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe

35 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Librium, Sammelreferat H
Librium in der Kinderheilkunde

36 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Librium, Sammelreferat M
Klinische Anwendung von Librium in der HNO-Heilkunde

37 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Librium, Sammelreferat O
Über die Behandlung der Enuresis nocturna mit Librium

38 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Librium, Sammelreferat E
Prämedikation in der zahnärztlichen Praxis und Kieferchirurgie

39 Hoffmann-La Roche AG,
Sammelreferat A, Nobrium
Entlastung, Beruhigung und Anpassung- Neue therapeutische Möglichkeiten durch Nobrium

40 Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Mogadan 'Roche',
Sammelreferat A
Schlafinduktion durch Reizabschirmung-
Mogadan Roche

41 Medical Tribune Kongreßbericht
Leberparenchymerkrankungen, Oxazepam geeignetes Tranquilans
Nr. 41, 1976, S. 13

42 Blank, Kh.
Zur Psychopharmakologischen Therapie in der allgemein Praxis
Ärztliche Praxis, Nr. 31, 1246-1248, 1966

43 Appel, P./Gruber H.
Klinisch therapeutische Erfahrungen mit einem neuen Teranquilizer der Benzodiazepinreihe (Oxazepam)
Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde und deren Grenzgebiete, Heft 4, 1968

44 Günther W./Bäuerlin H.
Beeinflußung der Atmung durch Tranquilizer?
Münchner medizinische Wochenzeitschr. 28, 1654-1656, 1968

45 Krueger, W.
Ambulante Behandlung des psychovegetativen Syndroms
Ärztliche Praxis, 20, 892-898, 1975

46 Collard J.
Initial psychopharmacological study of Lorazepam
Arzneim.-Forsch. Vol. 21, 1091-1095

47 Mattke, D. J.
Mißbrauch von Arzneimitteln unter besonderer Berücksichtigung der Stimulantien, Tranqulizer, Schlaf- und Schmerzmittel.
Der Internist, 13, 201-208, 1972

48 Balter et al
Cross national study of the extent of antianxiety/Sedantive-drug-use
New England Jorunal of medicine, 769-774, 1974
hier 771,772

49 Greenblatt P.J./Shader R.I.
Drug Therapy-Benzodiazepines (second of two parts)
New England of medicine 1974, 1239-1243
hier S. 1239

50 Greenblatt P.J., a.a.O. hier S. 1240

51 Arznei Telegramm, Benzodiazepine 3/74, S. 15-16
hier S. 15

52 Tyrer P.

The Benzodiazepine Bonanza
The Lancet, S. 709,710, 1974

53 Drug and Therapeutics Bulletin
Benzodiazepines-too many similar compounds?
Vol. 12, No. 2, 1974, S. 5,6

54 Arznei Telegramm, Benzodiazepine, 3/1974, S. 15,16
hier S. 16

55 The Medical Letter, Flurazepam, (Dalmane)
Vol. 17, No. 7, 1975, S. 29,30 hier S. 30

56 Arznei Telegramm, Mißbrauchaufsicht für Benzodiazepine
in den USA. 6/75, S. 42

57 Arznei Telegramm, 8/76, S. 61

58 Langdon et al
Thrombophlebitis with Diazepam used intravenously
Jama, Vol. 223, No. 2, S. 184, 185

59 Langdon et al
Thrombophlebitis following Diazepam
Jama Vol. 225, No. 11, S. 1389

60 Hoare A, M.
Pulmonary Embolus after Diazepam Sedation
Jama Vol. 230, No. 2, S. 210

61 Clark T.J.H.
Respiratory Depression caused by Nitrazepam in
Patients with respiratory failure. The Lancet 1971,
S. 737,738

62 Model D.G./Berry D.J.
Effects of Chloradiazepoxid in respiratory failure due
to chronic bronchitis. The Lancet, 1974, S.869,870

63 Huch R., Huch A.
Respiratory Dspression after Tranquilizers
The Lancet, 1974, S. 1267

64 Rosanelli K.
Die Gefährdung des Neugeborenen durch pränatal ver-
abreichte Medik.. Wschr. Kinderheilk. 116, 1968,
S. 252-255

65 Bitum S.
Possible effect of chloradiazepoxid on the fetus
Canad. Med. Ass. Journal 100, 1969, S. 351

66 Tulzer
The importance of prenatally administered drugs for premature and newborne infants
Wiener klinische Wochenschrift, 82, 1970 S.304-307

67 Rosanelli, K
Effect of prenatally administered diazepam on the premature infant.
Geburtshilfe, Frauenheilkunde 30, 713-724, 1970

68 Medical letter drug therapie, 1973, S. 47, Vol. 15
Diazepam in neonatal withdrawal: A clarification

70 Moriarty J.D.
Insomnia: Often a therapeutic challenge
Deseases of the nervous system S. 279-280, 1975

71 Gaillard J. M.
Effects of three Benzodiazepines (Nitrazepam, Flunitrazepam, Bromazepam) on sleep of normal subjects, studied with
an automatic sleep scoring system/Pharmakopsychiatry, 6, 1973, S. 207-217, hier S. 207,216

72 Kales A./Kales J.
Evaluation, Diagnosis and Treatment of Clinical Conditiones related to sleep
Jama Vol. 213, No. 13, 1970, S. 2229-2235
hier S. 2232,2233

73 Jovanovic U.J.
Schlaf und Traum, Gustav Fischer Verlag, 1974,
hier S. 117ff.

74 Grice A.C.
Sids, is this the answer?
The medical Journal of Australia, 1975, S. 809

75 Greenblatt D. J. et al
Flurazepam hydrochlorid, S. 1-11, hier S. 8,9
Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 17, 1975

76 Ingram J. M.
The Lancet, 2, 1960, S. 766

77 Cor De Hart
Adverse Behavioral Effects as Manifestations of the Major and Minor Tranquilizers, S. 29-31
The Journal of the Maine Medical Association Vo. 160, 1969

78 Zucker H.S.
Strage Behavior with Oxazepam
New York State Journal of Medicine, 1972, S. 974

79 Paradoxical psychic effect of Benzodiazepins
T. Norsk. Laegeforen, 88, 1968, S. 1498-1500

80 Wiersum J.
Psychotropic Drugs in Addiction
Jama Vol. 227, No. 1, 1974, S. 79

81 Kellet J.M.
The Benzodiazepin Bonanza, The Lancet, 1974, S. 964

82 Salzman
Chlordiazepoxid-Induced Hostility in a small Group-Seeting./Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 31, 1974, hier S. 401, 402

83 British medical Journal
Tranquilizers causing Aggression, 1975, S. 113,114

84 Coper H.
Sexual disorders induced by Valium
Deutsch. Med. Wschr., 94, 1467, 1969

85 Freyhan F.A.
Use and misuse of psychoactive drugs. in: Abstracts 5 th World Congress of Psychiatry, Mexiko City 28.11.-4.12.71

86 Milkovich et al
New Engl. J. Med. 291, 1268, 1974

87 Saxen et al
The Lancet 2, S. 498, 1975
Arznei Telegramm 1975, S. 80

88 Aarskog D.
The Lancet 2, S. 921, 1975
zit. nach Arznei Telegramm, 1975, 95

89 Mattke, a.a.O. hier S. 202

90 Maletzky B.M./Klotter M.D.
Addiction to Diazepam
The International Journal of the Addictions 11, (1), 1976, S. 95-115, hier S. 96

91 Motzenbecker, P.F. et al
Withdrawal reactions from Chloradiazepoxid (Librium^{R})
Psychopharmacologia 2, 63-68, 1961

92 Hollister et al
Diazepam in newly admittedd schizophrenic
Deseases of the Mervous Systems 24, 746-750, 1963

93 Guile L.A.
Papid habituation to Chloradiazepoxid
Medical Journal of Australia 54, 56-57, 1963

94 Aivazian G. H
Deseases of the Nervous Systems 25, 491, 1964

95 Barten
Toxic psychosis with transient dysmnestic syndrom following withdrawal from Valium
American Journal of Psychiatry 121, 1210-1211, 1965

96 Essing
Newer sedativ drugs that can cause status of intoxication and dependence of barbiturate typ
J. Americ. med. Ass. 196, 714-717, 1966

97 Krypsin-Exner K.
Misuse of Benzodiazepine Derivates in Alcoholics
Brit.J.Addiction, 61, 283-290, 1966

98 Bakewell W.E. & Wikler A.
Non narcotic addiction; incidence in a University Hospital Psychiatric Ward
J. Americ. med. Ass., 196, 710-713, 1966

99 Relkin R.
Death following withdrawal of diazepam
New York State Journal of Medicine, 66, 1970, 1966

100 Gordon E.B.
Addiction to diazepam
British Medical Journal, S. 112 (Letter) 1967

101 Ewing J.A./Bakewell W.E.
Diagnosis and Management of depressant drug dependence
Americ. J. Psychatry, 123, 909-917, 1967

102 Holmberg G.
Missbrukas diazepam?
Läkartindningen Vol. 66, Suppl., 77-81, 1969

103 Peters H./Seidel M.
Medikamentenmißbrauch und Sucht bei Diazepam
Arzneimittelforschung, 7, 876-877, 1970

104 Hofman / Kryspin-Exner
Medikamentenabhängigkeit bzw. Sucht im Krankengut der Wiener psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik unter besonderer Berücksichtigung der Psychopharmaka
Arzneim.-Forsch., 7, 871-873, 1970

105 Huppmann G.
Zur Problematik der Anwendung des autogenen Trainings (Unterstufe) Prax. Psychotherapie, 22, 1977, 129-137

106 Clare
Diazepam, Alcohol and Barbiturate Abuse
British Medical Journal, 4, 340, 1971

107 Hanna S. M.
A Case of Oxazepam Dependence
Brit. J. Psychatry 120, 443-445, 1972

108 Mader R.
Prim. Valiumabhäng. bei einem Jugendlichen
Wiener med. Wochenschrift 47, 699-700, 1972

109 Browne T.R./Kiffin Penry J.
Epilepsia, 1973, hier S. 302

110 Wiersum J.
Psychotropic drugs in addiction
Jama, Vol. 227, No. 1, S. 79, 1974

111 Cochran P.W.
Drugs for Anxiety
Jama Vol. 229, No. 5, S. 521, 1974

112 Kellet J.M.
The Benzodiazepine Bonanza
The Lancet, S. 964, 1974

113 Nerenz K
Ein Fall vo Valium Entzugsdelir mit Grand-Mal-Anfällen
Nervenarzt, 45, 384-386, 1974

114 Misra P. C.
Nitrazepam(-Mogadan) - Dependence
Brit. J. Psychatry 126, 81-82, 1975

115 Haskeöö D.
zit. Covi et al in:
Withdrawal of Diazepam
Jama, Vol 233, No. 2, S. 135, 1975

116 Carney, Vyas
Diazepam withdrawal fits
Brit, med. Journal 10, 44, 1975

117 Blackwell B.
Psychotropic drugs in use today
Jama Vol. 225, No. 13, 1640, 1973

118 Kanto J et al
The concentrations of diazepam and its metabolites after an acute and chronic administration
Psychopharmakologie 36, 123-131, 1974

119 v.Zerssen et al
Cerebral Atrophy in Drug Addicts
The Lancet, 313, 1970

120 Schiffner K.
Möglichkeiten psychosozialen Handelns in der ärztlichen Praxis Deut. Ärzteblatt, 579-582, 03. 1978

121 Stössel J., a.a.O. hier S. 71

122 Nord D.
Arzneimittelkonsum in der Bundesrepublik Deutschland
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1976, hier S. 106

123 Stössel J., a.a.O. hier S.55

124 Nord D., a.a.O. hier S. 111

125 Nord D, a.a.O. hier S. 80

127 Siegenthaler W.
Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag Stuttgart, 3. Auflage, 1976, hier S. 1066

128 Rein-Schneider
Physologie des Menschen, 16. Auflage, 1973 Springer Verlag Berlin Heidelberg New York, hier S. 482

129 Wellhöner H.H.
Allg. und systematische Pharmakologie und Toxikologie 2. Auflage, 1976, Springer Verlag, hier S. 271

130 Stössel J.
a.a.O. hier S. 19

131 Pöldinger W.
Kompendium der Psychopharmakotherapie Editions Roche, 1975, hier S. 90

133 Nebenwirkungen: Diese möglichen, bereits aufgetretenen Nebenwirkungen sind zum Teil der "product information" von Librium® und Valium® entnommen, veröffentlicht in Werbeanzeigen amerikanischer Zeitschriften 1977 von den Roche Laboratories, Nutleyn New Jersey - S. Anhang Briefwechsel mit Fa. La Roche vom 8.3.78

134 IMS - Marktzahlen
Alljährlich werden die Umsätze für sämtliche Präparate vom Institut für medizinische Statistik (IMS) in Frankfurt ermittelt. Diese Marktberichte werden auf vertraulicher Basis anschließend für die pharmazeutische Industrie erstellt. Es handelt sich hierbei um Jahresumsatzzahlen bezogen auf den Großhandelseinkaufspreis. (=Fabrikabgabepreis) Grob gerechnet verdoppelt sich der Preis der Medikamente bis zum Verkauf durch den Apotheker, so daß also für die Krankenkassen Ausgaben bis zur zweifachen Höhe der IMS - Zahlen entstehen.

135 Pilot-Studie
Erläuterung: Die Firma Ebert u. Jacobi, Würzburg war so freundlich, ihre Umsätze mit Tranquilizer im Jahr 1976 anhand der von uns erstellten Tranquilizer-Auflistung zu überprüfen.

136 Wig N.N., Mohan V.
A controlled double blind comparison of LORAZEPAM and DIAZEPAM in anxiety neurosis Curr. med. Res. Opin, 1, 1973, 199

137 Bergener M., Linden K.J.
Mehrdimensionale Symtomerfassung in der Psychopharmakologie
Der Nervenarzt, 12, 636-640, 1973

138 Modestin, J./Hodel, J.
Lorazepam (Temesta^{R})versus Bromazepam (Lexotanil^{R})
Münch. med. Wschr. 118 (1976) Nr. 41, 1335-1336
Anmerkung: In der Bundesrepublik ist der Wirkstoff Lorazepam in dem Präparat TAVOR^{R} enthalten.

139 Geddes, D.M. et al
Effect of nitrazepam and flurazepam on the ventilatory response to carbon dioxide.
Thorax 31, 1976, 548-551

140 Pozenel, H. et al
The antihypertensiv effect of lexotan (bromazepam)- an new benzodiazepine derivative.
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 1977, 31-39

141 Seitz, W. et al
Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam
Anaesthesist, 26, 1977, 249-256

142 Haerten, K. et al
Leukopenie nach Benzodiazepin-Derivaten
Med. Welt, 26, 1975, 1712-1714

143 Sheldon, H. et al
Benzodiazepines and Withdrawal Psychosis
Jama, Vol. 237, No. 1, 1977, 36-38

144 Peer, M. et al
Abuse of Benzodiazepines
Brit. Med. Journal, 1, 1977, 714

145 Ghosh, Jata S.
Allergy to diazepam and other benzodiazepines
Brit. Med. J., 1, 1977, 902-903

146 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics
Vol. 19, No. 12, 1977, 49-50

147 George, K.A. et al
Relativ amnestic actions of Diazepam, Flunitrazepam and Lorazepam in man
Br. J. clin. Pharmac. 4, 1977, 45-50

148 Stössel, J. a.a.O. hier S. 18

149 Milner, L.
Brit. Med. Journal 1, 1977, 144, 287

150 Blumenberg, M.Z. et al
Pediatrics, 1974, 54, 811

151 Zitate der Hersteller in Annoncen medizinischer Fachzeitschriften der Jahre 1977-79; s. auch Anhang

152 Mattke D.J.
s. a.a.O., hier S. 203

153 Arzneimitteltelegramm
4, 1979, 32-33

154 Brit. J. clin. Pharmac.
Effect of N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam) and a Precursor, Potassium Chlorazepate, on sleep in man
1976, 3, 429-438

155 Pare, C. M. B.
Unwanted Effects of Long-term Medication in Schizophrenia and Depression
Pharmakopsychiatry, 9, 1976, 187-192

156 Gaillard, J.M./Phelippeau, M.
Benzodiazepine-Induced Modifikations of Dream Content: The Effect of Flunitranzepam
Neuropsychobiology, 2, 1976, 37-44

157 Jovanovic, U.J.
Polygraphic Sleep Recordings Before and After the Administration of Flunitrazepam
J. Int. Med. Res. 5, 1977, 77-84

158 Freeman, F. R. et al
The Effect of a New Benzodiazepine on the Polygraphically Monitored Sleep of Normal Volunteers
The Journal of Clinical Pharmacology, 07, 1977, 398-401

159 Perri, R. et al
Analisi dei Movimenti Rapidi Oculari Del Sonno in Soggetti Insonni Trattati Con Flurazepam e Fenobarital
Acta Neurologica, Napoli, 31, 1976, 494-500

160 Jovanovic, U.J.
s.a.a.O. (73), hier S. 26 ff

161 Jovanovic, U.J.
s.a.a.O. (73), hier S. 120

162 Siegenthaler, W.
s.a.a.O., hier S. 285 ff

163 Hussey, H.
Drugs for Anxiety
Jama, Vol. 228, 1974, 875

164 Wellhöner, H.H.
s.a.a.O., hier S. 75 u. 347

165 Rejent, T.A. et al
Clinical Chemestry, 1976, 22, 889

166 Wellhöner, H.H.
s.aa.O., hier S. 294

167 Balint, E./Norel, J.S.
Fünf Minuten pro Patient. Eine Studie über die Interaktionen in der ärztlichen Allgemeinpraxis
Suhrkamp Verlag, Frankfurt, 1975

168 siehe hierzu die "Schlagwörter" der Werbeanzeigen im Anhang

169 siehe hierzu im Anhang die Annonce für das Präparat Tavor^{R} DER Fa. Wyeth in einer med. Fachzeitschrift des Jahres 1976

170 Pflanz, M. et al
Use of tranquilizing drugs by middle-aged population in a West German city
Journal of Health and Social Behavior
18, 1977, 194-205

171 Burrows, G.D. et al
A controlled comparative trial of CHLORAZEPATE (Traxene) und DIAZEPAM (Valium) for anxiety.
Med. J. Aust. 2, 1977, 525-528

172 Häussler, S.
Die ärztliche Versorgung in der ersten Linie: Der praktische Arzt - der Allgemeinarzt.
In: Sozialmedizin in der Praxis
Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1976, 172

173 Hegarty, J.E./Dundee, J. W.
Sequelae after the intravenous injection of three benzodiazepines - DIAZEPAM, LORAZEPAM, and FLUNITRAZEPAM
British Medical Journal, 1977, 1384-1385

174 Majumdar, S.K.
Allergy to DIAZEPAM
British Medical Journal, 1977, 1, 444

175 Arzneitelegramm
CO_2-Narkose durch Benzodiazepin-Hypnotika
1978, 5, 50

176 Gillberg, C.
"Floppy infant syndrome" and maternal DIAZEPAM
The Lancet, 1977, 2, 244

177 Drury, K.A.D. et al
Floppy - Infant syndrom: is OXAZEPAM the answer?
The Lancet, 1977, 2, 1126-7

178 modifizierte Tabelle nach Schönhofer, P.S. in: Füllgraf, D./Palm, D.: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. Stuttgart, New York: Gustav-Fischer Verlag, 1979, 235

179 Hegglin, R.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten
Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1975, 13, 30 ff

180 Freebury, D.R.
Growth hormone and cortisol responses, tranquilizer usage, and their association with survival from myocardial infarction
Psychosomatic Medicine, 1978, 6, 462-477

181 Greenblatt, D. J./Shader, R.I.
Benzodiazepines in clinical practice
New York: Raven Press, 1974, 111

182 Hyams, S.W.
Glaucoma due to DIAZEPAM
Am.J.Psychiatry, 1977, 134, 447

183 Mendelson, G.
Withdrawal reactions after OXAZEPAM
The Lancet, 1978, 11, 565

184 Mader, R./Schubert, H.
Beobachtung einer OXAZEPAM Abhängigkeit
Wiener medizinische Wschr., 1972, 14, 194

185 Pevnick, J. et al
Abrupt withdrawal from therapeutically administered DIAZEPAM
Arch. Gen. Psychiatry, 1978, 35, 995-998

186 Laux, G.
Ein Fall von Lexotanil^{R}-Abhängigkeit.
Nervenarzt, 1979, 50, 326-7

187 Laux, G.
Das Problem des Tranquilizermißbrauchs
Psycho, 1978, 4, 272-276

188 Sinz, R./Meyer, M.
Neue Ergebnisse zur Neuropharmakologie der Benzodiazepinderivate
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung
3, 1975, 113-119

189 Silverman, M./Lee, P.R.
Pills, profits and Politics
University of California Press, 1974, hier S. 293

190 Huppmann, G./Medinger G.
Zum Umgang mit Minor Tranquilizern
Bayerisches Ärzteblatt, 1, 1979, 29-40

191 Pöldinger, W.
s.a.a.O., hier S. 76

192 Deutsche Forschungsgemeinschaft
Schwangerschaftsverlauf und Kindheitsentwicklung
Harald Boldt Verlag KG Boppard
1977, S. 49-59

193 Ahrens, S.
Interaktionsmuster der ambulanten Arzt-Patient-Beziehung in der Allgemeinpraxis
in: Siegrist, J. et al.
Wege zum Arzt
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1979

194 Zintl-Wiegand, A. et al
Psychische Erkrankungen in Mannheimer Allgemeinpraxen
in: Häffner, H.
Psychatrische Epidemiologie
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1978

195 Deutsches Ärzteblatt
Bekanntmachung der Bundesärztekammer
Vol. 36, 1980, S. 2106

196 Schrappe, Otto
Toxikomanie in: Peters, U.W.
Die Psychologie des 20. Jahrhunderts, hier S. 847-868
Kindler Verlag Zürich, 1980

88 Aarskog, D.
The Lancet 2, S. 291, 1975

193 Ahrens, S.
Interaktionsmuster der ambulanten Arzt-Patient-Beziehung in der Allgemeinpraxis
in: Siegrist, J. et al
Wege zum Arzt
Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1979

94 Aivazian G.H.
Deseases of the Nervous System 25, 491, 1964

43 Appel, P./Gruber, H.
Klinisch therapeutische Erfahrungen mit einem neuen Tranquilizer der Benzodiazepinreihe (Oxazepam)
Wiener Zeitschrift für Nervenheilkunde und deren Grenzgebiete, Heft 4, 1968

28 Appel P. und Mitarb.
Erfahrungen mit Lorazepam, einem neuen Tranquilizer aus der Benzodiazepinreihe
Arzneim.-Forsch., 21, 1083-1086, 1971

175 Arzneitelegramm
CO_2-Narkose durch Benzodiazepin-Hypnotika
1978, 5, 50

3 Arzneitelegramm, Informationsdienst für Ärzte und Apotheker
1971, S. 12
1972, S. 4

4 Arzneitelegramm
1973, S. 3,
1975, S. 22

6 Arzneitelegramm
1975, S. 16

51 Arzneitelegramm
Benzodiazepine 3/74, S. 15-16, hier S. 15

54 Arzneitelegramm
Benzodiazepine, 3/1974, S. 15,16, hier S. 16

56 Arzneitelegramm
Mißbrauchaufsicht für Benzodiazepine in den USA
6/75, S. 42

57 Arzneitelegramm
8/76, S. 61

153 Arzneitelegramm
4, 1979, 32-33

167 Balint, E./Norel, J.S.
Fünf Minuten pro Patient. Eine Studie über die Interaktionen in der ärztlichen Allgemeinpraxis
Suhrkamp Verlag, Frankfurt, 1975

98 Bakewell W.E. & Wikler A.
Non narcotic addiction; incidence in a University Hospital Psychatric Ward
J. Americ. med. Ass. 196, 710-713, 1966

48 Balter et al, Cross national study....S. entspr. Nr. 48
New England Journal of medicine, 769-774, 1974,
hier 771,772

95 Barten
Toxic psychosis with transient dysmnestic syndrom following withdrawal from Valium
American Journal of Psychiatry 121, 1210-1211, 1965

137 Bergener M. Linden K.J.
Mehrdimensionale Symptomerfassung in der Psychopharmakologie
Der Nervenarzt, Heft 12, 636-640, 1973

117 Blackwell B.
Psychotropic drugs in use today
Jama Vol. 225, No. 13, 1640, 1973

42 Blank, Kh.
Zur psychopharmakologischen Therapie in der allgemeinen Praxis
Ärztliche Praxis, Nr. 31, 1246-1248, 1966

150 Blumenberg, M.Z. et al
Pediatrics, 1974, 54, 811

65 Bitum S.
Possible effect of chlordiazepoxid on the fetus
Canad. Med. Ass. Journal 100, 1969, S. 351

7 Bochnik, H.G.
Referat auf der 74. Tagung der Nordwestdeutschen Gesellschaft für Innere Medizin
Hamburg 1970

8 Borelli S., Gerken H.
Dikalium Chlorazepat bei chronisch juckenden Dermatosen- insbesondere bei atopischer konstitutioneller Neurodermitis.
Münchner Medizinische Wochenschrift
Vol. 21, 1975, S. 911-912

9 Bracharz, H.
Anwendung von Dikalium-chlorazepat als 24-Stunden-Tranquilizer bei Angst und unruhebetonten Krankheitsbildern
Therapiewoche, Vol. 24,25, 1975, S. 3430

32 Brandenburg, M.
Fixierte vegetative Dysregulationen
Ärztl. Praxis, 100, 1973, 4600-4605

83 British medical Journal
Tranquilizers causing Aggression, 1975, S. 113,114

109 Browne T. R./Kiffin Penry J.
Epilepsia, 1973, hier S. 302

171 Burrows, G.D. et al
A controlled comparative trial of CHLORAZEPATE
(Traxene) und DIAZEPAM (Valium) for anxiety.
Med. J. Aust. 2, 1977, 525-528

116 Carney, Vyas
Diazepam withdrawal fits
Brit, med. Journal 10, 44, 1975

106 Clare
Diazepam, Alcohol and Barbiturate Abuse
British Medical Journal, 4, 340, 1971

61 Clark T.J.H.
Respiratory Depression caused by Nitrazepam in Patients
with respiratory failure. The Lancet, 1971, S. 737,738

111 Cochran P.W.
Drugs for Anxiety
Jama Vol. 229, No. 5, S. 521, 1974

46 Collard J.
Initial psychopharmacological study of Lorazepam
Arzneim.-Forsch. Vol. 21, 1091-1095

84 Coper, H.
Sexual disorders induced by Valium
Deutsch. Med. Wschr. 94, 1467, 1969

77 Cor De Hart
Adverse Behavioral Effects as Manifestations of the
Major and Minor Tranquilizers, S. 29-31
The Journal of the Maine Medical Association Vol. 60, 1969

195 Deutsches Ärzteblatt
Bekanntmachung der Bundesärztekammer
Vol. 36, 1980, S. 2106

53 Drug and Therapeutics Bulletin
Benzodiazepines-too many similar compounds?
Vol. 12, No. 2, 1974, S. 5,6

177 Drury, K.A.D. et al
Floppy - Infant syndrom: is OXAZEPAM the answer?
The Lancet, 1977, 2, 1126-7

96 Essing
Newer sedativ drugs that can cause status of intoxication
and dependence of barbiturate typ
J. Americ. med. Ass., 196, 714-717, 1966

101 Ewing J.A./Bakewell W.E.
Diagnosis and Management of depressant drug dependence
Americ. J. Psychiatry, 123, 909-917, 1967

180 Freebury, D.R.
Growth hormone and cortisol responses, tranquilizer usage, and their association with survival from myocardial infarction.
Psychosomatic Medicine, 1978, 6, 462-477

158 Freeman, F. R. et al
The Effect of a New Benzodiazepine on the Polygraphically Monitored Sleep of Normal Volunteers
The Journal of Clinical Pharmacology, 07, 1977, 398-401

85 Freyhan F.A.
Use and misuse of psychoactive drugs. in: Abstracts 5 th World Congress of Psychiatry, Mexiko City, 28.11.-4.12.71

178 modifizierte Tabelle nach Schönhofer, P.S. in: Füllgraf, D/Palm, D.: Pharmakotherapie, Klinische Pharmakologie. Stuttgart, New York: Gustav-Fischer Verlag, 1979, 235

156 Gaillard, J.M./Phelippeau, M.
Benzodiazepine-Induced Modifikations of Dream Content: The Effect of Flunitrazepam
Neuropsychobiology 2, 1976, 37-44

71 Gaillard J.M.
Effects of three Benzodiazepines (Nitrazepam, Flunitrazepam Bromazepam) on sleep of normal subjects, studied with an automatic sleep scoring system
Pharmakopsychiatry, 1973, ". 207-217, S. 207,216

147 George, K.A. et al
Relativ amnestic actions of Diazepam, Flunitrazepam and Lorazepam in man
Br. J. clin. Pharmac. 4, 1977, 45-50

23 Gluckman, I.
Pharmacology of Lorazepam
Arzneim-Forschung (Drug Res.) 21, 1049-1055, 1971

145 Ghosh, Jata S.
Allergy to diazepam and other Benzodiazepines
Brit. Med. J., 1, 1977, 902-903

100 Gordon E.B.
Addiction to diazepam
British Medical Journal, S. 112 (Letter), 1967

139 Geddes, D.M. et al
Effect of nitrazepam and flurazepam on the ventilatory response to carbon dioxide.
Thorax, 31, 1976, 548-551

1 Greenblatt, D.J.
American Journal of Psychiatry
04, 1971, 127

75 Greenblatt, D.J. et al
Flurazepam hydrochlorid, S. 1-11, hier S. 8, 9
Clinical Pharmacology and Therapeutics, Vol. 17, 1975

49 Greenblatt, P.J./Shader R.I.
Drug Therapy-Benzodiazepines (second of two parts)
New England Journal of Medicine, 1974, 1239-1243
hier S. 1239

181 Greenblatt, D.J./Shader, R.I.
Benzodiazepines in clinical practice
New York: Raven Press, 1974, 111

74 Grice, A. C.
Sids, is this the answer?
The medical Journal of Australia, 1975, S. 809

30 Guthy. H. et al
Die Behandlung des Zielsymptoms Angst bei Neurosen, abnormen Erlebnisreaktionen, neurovegetativen psychomatischen Störungen und Depressionen.
Arzneim.-Forsch. 21, 1095-1097, 1971

93 Guile L.A.
Rapid habituation to Chloradiazepoxid
Medical Journal of Australia 54, 56-57, 1963

44 Günther W./Bäuerlin H.
Beeinflussung der Atmung durch Tanquilizer?
Münchner medizinische Wochenzeitschr. 28, 1654-1656, 1968

176 Gillberg, C.
"Floppy infant syndrome" and maternal DIAZEPAM
The Lancet, 1977, 2, 244

142 Haerten, K. et al
Leukopenie nach Benzodiazepin-Derivaten
Med. Welt. 26, 1975, 1712-1714

107 Hanna, S.M.
A Case of Oxazepam Dependence
Brit. J. Psychiatry 120, 443-445, 1972

115 Haskell D. zitiert Covi in:
Withdrawal of Diazepam
Jama, Vol. 233, No. 2, S. 135, 1975

172 Häussler S.
Die ärztliche Versorgung in der ersten Linie:
Der praktische Arzt - der Allgemeinarzt
In: Sozialmedizin in der Praxis
Stuttgart: Ferdinand Enke Verlag, 1976, 172

179 Hegglin, R.
Differentialdiagnose innerer Krankheiten
Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1975, 13, 30 ff.

60 Hoare A.M.
Pulmonary Embolus after Diazepam Sedation
Jama Vol. 230, No. 2, S. 210

104 Hofmann/Kryspin-Exner
Medikamentenabhängigkeit bzw. Sucht im Krankengut der
Wiener psychiatrisch-neurologischen Universitätsklinik
unter besonderer Berücksichtigung der Psychopharmaka
Arzneim.-Forsch., 7, 871-873, 1970

22 Hoffmann, H.
Antidepressive Wirkung
von Tavor® in Verbindung mit einem Thymoleptikum
Neurol. Psychiat. 2,3 (1976) 186-187

13 Hoffmann-La Roche
Valium, Sammelreferat B
Valium in der Geburtshilfe und Gynäkologie

12 Hoffmann- La Roche
Wissenschaftliche Dokumentation Valium Roche
Sammelreferat A
Entspannung als Therapeutisches Problem
Psychischer Ausgleich und muskuläre Relaxation mit Valium Roche

14 Hoffmann-La Roche
Alium, Sammelreferat D
Valium in der Anaesthesiologie

15 Hoffmann-La Roche
Valium, Sammelreferat E
Valium bei rheumatischen Erkrankungen

16 Hoffmann-La Roche
Valium, Sammelreferat F
Valium bei psychosomatischen Störungen

17 Hoffmann-La Roche
Valium, Sammelreferat H
Valium - Ein Weg zur mehrdimensionalen Therapie
der essentiellen Hypertonie

18 Hoffmann- La Roche
Valium, Sammelreferat G
Valium Zäpfchen und deren Anwendungsmöglich-
keiten

33 Hoffmann-La Roche AG
Librium, Sammelreferat D
Librium in Klinik und Praxis

34 Hoffmann-La Roche AG
Librium, Sammelreferat G
Die Indikation für Librium in der Frauenheilkunde und Geburtshilfe

35 Hoffmann-La Roche AG
Librium, Sammelreferat H
Librium in der Kinderheilkunde

36 Hoffmann-La Roche AG
Librium, Sammelreferat M
Klinische Anwendung von Librium in der HNO-Heilkunde

37 Hoffmann-La Roche AG
Librium, Sammelreferat O
Über die Behandlung der Enuresis nocturna mit Librium

38 Hoffmann-La Roche AG
Librium, Sammelreferat E
Prämedikation in der zahnärztlichen Praxis und Kieferchirurgie

39 Hoffmann-La Roche AG
Sammelreferat A, Nobrium
Entlastung, Beruhigung und Anpassung- Neue therapeutische Möglichkeiten durch Nobrium

40 Hoffmann-La Roche AG
Mogadan'Roche' , Sammelreferat A
Schlafinduktion durch Reizabschirmung-Mogadan Roche

92 Hollister et al
Diazepam in newly admitted schizophrenic
Deseases of the Mervous Systems 24, 746-750, 1963

105 Huppmann, G.
Zur Problematik der Anwendung des autogenen Trainings (Unterstufe) Prax. Psychotherapie 22, 1977, 129-137

63 Huch A
Respiratory Depression after Tranquilizers
The Lancet 1974, S. 1267

163 Hussey, H.
Drugs for Anxiety
Jama Vol. 228, 1974, 875

182 Hyams, S.W.
Glaucoma due to DIAZEPAM
Am. J. Psychatry, 1977
134, 447

134 IMS - Marktzahlen
Alljährlich werden die Umsätze für sämtliche Präparate vom Institut für medizinische Statistik (IMS) in Frankfurt ermittelt. Diese Marktber. werden auf vertr. Basis anschl. für Pharmazeutische Industrie erstellt.

76 Ingram, J.M.
The Lancet 2, 1960, S. 766

73 Jovanovic U.J.
Schlaf und Traum, Gustav Fischer Verlag
1974, hier S. 117ff.

157 Jovanovic U.J.
Polygraphic Sleep Recordings Before and After the Administration of Flunitrazepam
J. Int. Med. Res. 5, 1977, 77-84

72 Kales A./Kales J.
Evaluation, Diagnosis and Treatment of Clinical Conditiones related to sleep
Jama Vol. 213, No. 13, 1970, S.2229-2235,
hier S. 2232-2233

118 Kanto J. et al
The concentrations of diazepam and its metabolites after an acute and chronic administration
Psychopharmakologie, 36, 123-131, 1974

81 Kellet, J.M.
The Benzodiazepin Bonanza, The Lancet, 1974, S. 964

112 Kellet J.M
The Benzodiazepine Bonanza
The Lancet, S. 964, 1974

24 Knowles, J.A. et al
Disposition of Lorazepam in Humans
Arzneim.-Forsch. 21, 1055-1059, 1971

45 Krueger, W.
Ambulante Behandlung des psychovegetativen Syndroms
Ärztliche Praxis, 20, 892-898, 1975

97 Krypsin-Exner K.
Misuse of Benzodiazepine Derivates in Alcoholocs
Brit. J. Addiction, 61, 283-290, 1966

58 Langdon et al
Thrombophlebitis with Diazepam used intravenously
Jama, Vol. 223, No, 2, S. 184,185

59 Langdon et al
Thrombophlebitis following Diazepam
Jama Vol. 225, No. 11, S. 1389

186 Laux, G.
Ein Fall von Lexotanil^{R}-Abhängigkeit.
Nervenarzt, 1979, 50, 326-7

187 Laux, G.
Das Problem des Tranquilizermißbrauchs
Psycho, 1978, 4, 272-276

31 Leube H., Höffkes H.
Erfahrungen mit dem neuen Tranquilizer Lorazepam auf dem psychiatrisch-neurologischen Fachgebiet und im Rahmen der Inneren Medizin.
Arzneim.-Forsch., 21, 1098-1102, 1971

108 Mader R.
Prim. Valiumabhängigkeit bei einem Jugendlichen
Wiener med. Wochenschrift 47, 699-700, 1972

184 Mader R./Schubert, H.
Beobachtung einer OXAZEPAM-Abhängigkeit
Wiener med. Wschr., 1972, 14, 194

90 Maletzky B.M./Klotter M.D.
Addiction to Diazepam
The International Journal of the Addictions, 11, (1), 1976
S. 95-115, hier S. 96

174 Majumdar, S.K.
Allergy to DIAZEPAM
British Medical Journal, 1977, 1, 444

47 Mattke, D.J.
Mißbrauch von Arzneimittel unter besonderer Berücksichtigung der Stimulantien, Tranquilizer, Schlaf- und Schmerzmittel. Der Internist, 13, 201-208, 1972, hier S. 201

68 Medical letter drug therapie, 1973, S. 47, Vol. 15
Diazepam in neonatal withdrawal: A clarification

55 The Medical Letter, Flurazepam, (Dalmane)
Vol. 17, No. 7, S. 29,30, hier S.30

146 The Medical Letter on Drugs and Therapeutics
Vol. 19, No. 12, 1977, 49-50

41 Medical Tribune Kongreßbericht
Leberparenchymerkrankungen, Oxazepam geeignetes Tranquilans, Nr. 41, 1976, S. 13

19 Medical Tribune Kongreßbericht
Lorazepam hebt Schwellenwert der Antigen-Antikörper-Reaktion an. Vol. 8, 1973, S. 17

183 Mendelson G.
Withdrawal reactions after OXAZEPAM
The Lancet, 1978, 11, 565

20 Meusert, W.
Behandlungsergebnisse mit Lorazepam bei sychosomatischen Störungen , Vol. 30, 1973, S. 1197-1205
Fortschritt der Medizin

29 Meusert, W.
Prüfung von Lorazepam in der nervenärztlichen Praxis
Arzneim.-Forsch., 21, 1087-1090, 1971

86 Milkovich et al
New Engl. J. Med. 291, 1268, 1974

149 Milner, L.
Brit. Med. Journal 11, 1977, 144, 1287

114 Misra P.C.
Nitrazepam (-Mogadan) - Dependence
Brit. J. Psychiatry 126, 81-82, 1975

138 Modestin, J./Hodel, J.
Lorazepam (Temesta^{R}) versus Bromazepam (Lexotanil^{R})
Münch. med. Wschr. 118 (1976) Nr. 41, 1335-1336
Anmerkung: In der Bundesrepublik ist der Wirkstoff
Lorazepam in dem Präparat TAVOR^{R} enthalten:

62 Model D.G./Berry D.J.
Effects of Chlordiazepoxid in respiratory failure due
to chronic bronchitis. The Lancet, 1974, S. 869,870

70 Moriarty J.D.
Insomnia: Often a therapeutic challenge
Deseases of the nervous system S. 279, 280, 1975

91 Motzenbecker, P.F. et al
Withdrawal reactions from Chlordiazepoxid (Librium^{R})
Psychopharmacologia 2, 63-68, 1961

133 Nebenwirkungen: Diese möglichen bereits aufgetretenen Nebenwirkungen sind zum Teil der "product information" von Librium^{R} und Valium^{R} entnommen, veröffentlicht in Werbeanzeigen amerikanischer Zeitschriften 1977 von den Roche Laboratories, Nutleyn New Jersey

113 Nerenz K.
Ein fall von Valium Entzugsdelir mit Grand-Mal-Anfällen
Nervenarzt, 45, 384-386, 1974

154 Nicholson, A.N. et al
Effect of N-Desmethyldiazepam (Nordiazepam) and
a Precursor, Potassium Chlorazepate on Sleep
in man.
Br. J. clin Pharmc. 3, 1976, 429-438

122 Nord, D.
Arzneimittelkonsum in der Bundesrepublik Deutschland
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1976, hier S. 106

79 Paradoxical psychic effectof Benzodiazepins
T. Norsk. Laegeforen, 88, 1968, S. 1498-1500

155 Pare, C.M.B.
Unwanted Effects Long-term Medication in Schizophrenia and Depression
Pharmakopsychiatry, 9, 1976, 187-192

144 Peer M. et al
Abuse of Benzodiazepines
Brit. Med. Journal, 1, 1977, 714

103 Peters H./Seidel M.
Medikamentenmißbrauch und Sucht bei Diazepam
Arzneimittelforschung, 1, 876-877, 1970

159 Perri, R. et al
Analisi dei Movimenti Rapidi Oculari Del Sonno in Soggetti Insonni Trattati Con Flurazepam e Fenobatbital
Acta Neurologica, Napoli, 31, 1976, 494-500

185 Pevnick, J. et al
Abrupt withdrawal from therapeutically administered DIAZEPAM
Arch. Gen. Psychiatry, 1978, 35, 995-998

170 Pflanz, M. et al
Use of tranquilizing drugs by middle-aged population in a West German City
Journal of Health and Social Behavior
18, 1977, 194-205

135 Pilot-Studie
Erläuterung: Die Firma Ebert u. Jacobi, Würzburg, war so freundlich ihre Umsätze mit Tranquilizern anhand der von mir erstellten Tranquilizer-Auflistung zu überprüfen.

140 Pozenel, H. et al
The antihypertensiv effect of lexotan (bromazepam-) a new benzodiazepine derivative.
Int. J. Clin. Pharmacol. 15, 1977, 31-39

131 Pöldinger W.
Kompendium der Psychopharmakotherapie
Editions Roche, 1975, hier S. 90

99 Relkin R.
Death following withdrawal of diazepam
New York State Journal of Medicine, 66,S 1970, 1966

128 Rein-Schneider
Physiologie des Menschen, 16. Auflage, 1973
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, hier S. 482

165 Rejent, T.A. et al
Clinical Chemestry, 1976, 22, 889

64 Rosanelli, K.
Die Gefährdung des Neugeborenen durch pränatal verabreichte Medik. Wschr. Kinderheilkunde 116, 1968, S. 252-255

67 Rosanelli, K.
Effect of prenatally administered diazepam on the premature infant
Geburtshilfe, Frauenheilkunde 30, 713-724, 1970

2 Rote Liste, 1975
Bundesverband der pharmazeutischen Industrie e.V.
Editio Cantor, Aulendorf, Württ.

82 Salzman
Chlordiazepoxid-Induced Hostility in a small Group-Setting./ Arch. Gen. Psychiatry, Vol. 31, 1974, hier S. 401-402

188 Sinz, R. /Meyer, M.
Neue Ergebnisse zur Neuropharmakologie der Benzodiazepinderivate
Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 3, 1975, 113-119

87 Saxen et al
The Lancet 2, S. 498, 1975

141 Seitz, W. et al
Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam
Anaesthesist, 26, 1977, 249-256

127 Siegenthaler, W.
Klinische Pathophysiologie, Thieme Verlag Stuttgart 3. Auflage, 1976, hier S. 1066

143 Sheldon, H. et al
Benzodiazepines and Withdrawal Psychosis
Jama, Vol. 237, No. 1, 1977, 36-38

11 Skupin G., Franzke H.G.
Die Stellung von Dikalium-chlorazepat in der Therapie psychovegetativer Syndrome
Medizinische Klinik, 70, 1975, S. 1279-1283

10 Skupin G., Franzke H.G.
Tranxilium 20 (Dikalium-chlorazepat) als 24-Stunden-Tranquilizer.
Die Med. Welt 26 (N.F.): 956-959, 1975

120 Schiffner, K.
Möglichkeiten psychosozialen Handelns in der ärztlichen Praxis
Deut. Ärzteblatt, 579-582, 03. 1978

25 Schillings, R.T. et al
Urinary Metabolites of Lorazepam in Humans and four Animal Species. Arzneim.-Forsch., 21, 1059-1065 1971

196 Schrappe, Otto
Toxikomanie in: Peters, U.W.
Die Psychologie des 20. Jahrhunderts
(hier S. 847-868)
Kindler Verlag Zürich, 1980

27 Schrappe, Otto
Klinische Untersuchungen mit Lorazepam, einem neuartigen Tranquilizer
Arzneim.-Forsch., 21, 1079-1082, 1971

26 Stein, L./Berger D.B.
Psychopharmacology of Lorazepam in Squirrel, Monkey and Rat
Arzneim.-Forsch., 21, 1073-1078, 1971

5 Stössel, J.
Psychopharmaka - die verordnete Anpassung
Serie Piper, 1973, 2. Auflage, hier S. 12

66 Tulzer
The impertance of prenatally administered drugs for premature and newborne infants
Wiener klinische Wochenschrift, 82
1970, S. 304-307

52 Tyrer, P.
The Benzodiazepine Bonanza
The Lancet, S. 709, 710, 1974

21 Weiger, E.
Medikamentöse Anxiolyse im Rahmen der Operationsvorbereitung
Med. Welt, 1974, S. 1774-1782

129 Wellhöner, H.H.
Allg. und systematische Pharmakologie und Toxikologie, 2. Aufl., 1976
Springer Verlag, hier S. 271

110 Wiersum, J.
Psychotropic drugs in addiction
Jama, Vol. 227, No. 1, S. 79, 1974

80 Wiersum, J.
Psychotropic Drugs in Addiction
Jama, Vol. 227, No. 1, 1974, S. 79

136 Wig, N.N., Mohan, V.
A controlled double blind comparison of lorazepam and diazepam in anxiety neurosis
Curr. med. Res. Opin. 1, 1973, S. 199

119 v. Zerssen et al
Cerebral Atrophy in Drug Addicts
The Lancet, 313, 1970

194 Zintl-Wiegand, A. et al
Psychische Erkrankungen in Mannheimer Allgemeinpraxen in: Häffner, H.
Psychiatrische Epidemiologie
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

78 Zucker, H.S.
Strange Behavior with Oxazepam
New York State Journal of Medicine,
1972, S. 974

Tabellarischer Lebenslauf

01.05. 1951	geboren in Stuttgart - Bad Cannstatt
1958 - 1970	Besuch der Volksschule und des Gymnasiums in Ludwigsburg
1970	Abitur am Friedrich-Schillergymnasium in Ludwigsburg
1971	Zwei Semester Maschinenbaustudium an der Universität Stuttgart
1972 - 1974	Studium der Tiermedizin an der Universität in Giessen
1975 - 1978	Medizinstudium in Köln, Würzburg und Tübingen
1979	Ableistung des praktischen Jahres (Innere Medizin, Chirurgie, Urologie) am Kreiskrankenhaus Esslingen bzw. der urologischen Abteilung der Universität Tübingen
10 /1979	Staatsexamen in Tübingen
1979 - 1980	Assistenzarzt an der urologischen Abteilung der Universität Tübingen
seit 6/1981	Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des städtischen Krankenhauses Sindelfingen

Familie:

Vater:	Dipl. Ing. Walter Medinger
Mutter:	Anna Medinger
	Zwei Brüder, eine Schwester

Gerhard Medinger